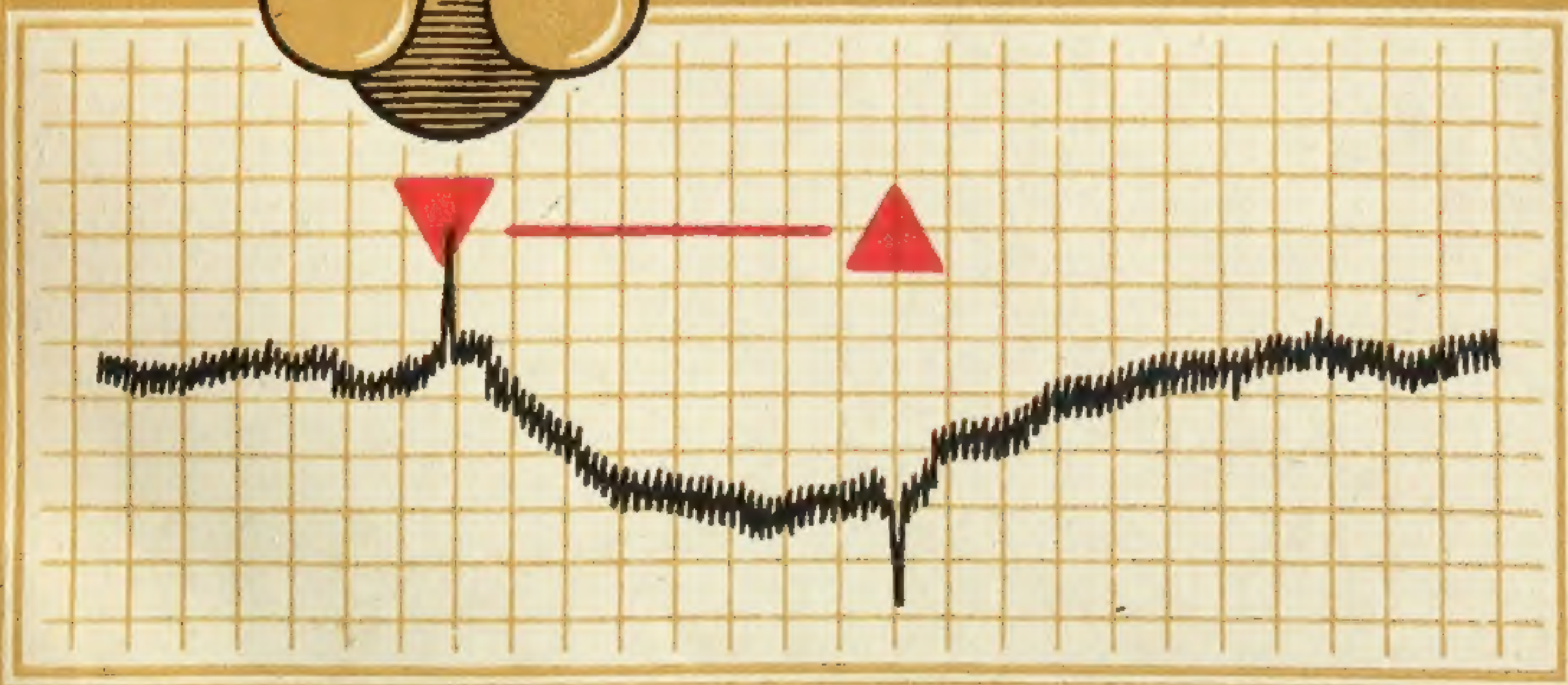


И. А. СЫТИНСКИЙ

ГАММА -
АМИНО -
МАСЛЯНАЯ
КИСЛОТА —
МЕДИАТОР
ТОРМОЖЕНИЯ



— АННА
— ОЕНА
РАБТОА
— АТООН
НОТАНЕН
НОТАНЕН



ТАМ
АМЕРИКА
НИКОТА
МЕДИТО
ТОРМОРЕ

АКАДЕМИЯ НАУК СССР
НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО КОМПЛЕКСНЫМ ПРОБЛЕМАМ
ФИЗИОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ
ИНСТИТУТ ЭВОЛЮЦИОННОЙ ФИЗИОЛОГИИ
И БИОХИМИИ им. И. М. СЕЧЕНОВА

И. А. СЫТИНСКИЙ

ГАММА-
АМИНОМАСЛЯНАЯ
КИСЛОТА—
МЕДИАТОР
ТОРМОЖЕНИЯ



ИЗДАТЕЛЬСТВО «НАУКА»
ЛЕНИНГРАДСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ
ЛЕНИНГРАД • 1977

УДК 577.17+591.18.05+612.815+612.822.1

Гамма-аминомасляная кислота — медиатор торможения. С ы т и н-
ский И. А. Л., Наука», 1977. 139 с.

В монографии обобщены экспериментальные данные автора и литературный материал по проблеме функциональной роли ГАМК в деятельности ЦНС. Рассмотрено соответствие ГАМК основным критериям, предъявляемым к нейромедиатору: локализация ГАМК в нервных окончаниях тормозных отделов ЦНС; идентичность ее действия тормозной стимуляции нейрона; антагонизм с веществами, подавляющими реакцию торможения; механизм инактивации тормозного действия ГАМК; освобождение ГАМК в синапсах при прохождении нервного импульса. Обоснована роль ГАМК как медиатора в пре- и постсинаптическом торможении в ЦНС. Представлены данные о конфигурации и конформации ГАМК и ее антагониста биккуллина. Приведены сведения о соответствии химической структуры ГАМК и ее аналогов с их фармакологическим действием. Показана эффективность клинического применения в неврологии и психиатрии шести лекарственных препаратов ГАМК и ее производных: аминалона, гамибетала, γ -оксибутирата натрия, фенибута, лиоресала, пантогама. Лит. — 729 назв., ил. — 22, табл. — 3.

Ответственный редактор

В. И. РОЗЕНГАРТ

С 50300-613
055 (02)-77 617-77

© Издательство «Наука», 1977

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	Стр. 3
Глава первая	
Локализация ГАМК в нервных окончаниях тормозных отделов ЦНС	7
Кора больших полушарий	10
Мозжечок	11
Лимбическая система	12
Экстрапирамидная система и срединные структуры	14
Система ГАМК в отделах головного мозга человека	16
Глава вторая	
Идентичность действия ГАМК тормозному синаптическому влиянию	19
Кора больших полушарий	19
Обонятельная луковица	20
Таламус	20
Клиновидное ядро	21
Лимбическая система	21
Базальные ганглии	22
Мозжечок	22
Ретикулярная формация	23
Спинальный мозг	24
Глава третья	
Антагонизм с веществами, обладающими специфическим постсинаптическим действием	25
Пикротоксин	25
Бикукуллин	27
Производные бикукуллина	32
Пенициллин	34
Глава четвертая	
Инактивация тормозного действия ГАМК	33
ГАМК-Т — фермент деградации ГАМК	36
Поглощение ГАМК нервными образованиями ЦНС	37
Ионы натрия — посредники процесса поглощения ГАМК	38
Поглощение ГАМК нервными клетками развивающегося мозга	39
Региональные различия в поглощении ГАМК	40
Поглощение ГАМК в культурах нервной ткани	42
Влияние фармакологических веществ, нарушающих транспорт ионов натрия, на поглощение ГАМК	43
Влияние аналогов ГАМК на процесс ее поглощения	44
Влияние ингибиторов активности ферментов обмена ГАМК на процесс ее поглощения	45

Г л а в
Пр
Г л а в
Механиз
Ко
Ко
ГА
Уча
Г л а в
Фармаколо
аналогов
Дейст
Дейст
Структ
Г л а в
Клиническое
ГАМК (С
БОГАМК
ГОМК (У
β-фенил-Г
β-п-хлор-Г
Гомопанто
Заключение
Литература
Список сокращени

Глава пятая

Приход нервного импульса и выделение адекватного количества ГАМК	48
Освобождение ГАМК in vivo в мозге	48
Освобождение ГАМК in vitro в срезах нервных структур	51
Влияние фармакологических препаратов на освобождение ГАМК из срезов нервной ткани	52
Освобождение ГАМК в препаратах изолированных нервных окончаний — синапсоммах	54
Роль ионов кальция в процессе освобождения ГАМК	55

Глава шестая

Механизм синаптического торможения ГАМК	58
Конфигурация и конформация ГАМК	59
Конформация бикукуллина (БКК)	62
ГАМК-рецептор	64
Участие ГАМК в пре- и постсинаптическом торможении	66

Глава седьмая

Фармакологическое действие и химическая структура ГАМК и ее аналогов	76
Действие на активность ГДК	76
Действие на активность ГАМК-Т	79
Структурные аналоги ГАМК	80

Глава восьмая

Клиническое применение ГАМК и ее производных	86
ГАМК (аминалон, гаммалон)	86
БОГАМК (гамибетал)	89
ГОМК (γ-оксибутират натрия)	89
β-фенил-ГАМК (фенибут)	90
β-п-хлор-фенил-ГАМК (лиоресаль, баклофен)	91
Гомопантотеновая кислота (пантогам)	92
Гомопантотеновая кислота (пантогам)	93
Заключение	100
Литература	136
Список сокращений	

Впервые синтезированная еще в 1883 г [597] гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) долгое время не привлекала внимания исследователей. Интерес к этому соединению резко возрос после того, как в 1950 г. ГАМК была обнаружена в головном мозге млекопитающих [111, 571]. В частности, немало различных лабораторий всего мира посвятили свою деятельность проблеме ГАМК, когда было установлено, что она оказывает тормозящий эффект на передачу возбуждения в синапсах центральной нервной системы (ЦНС). Исследования последних лет показали, что ГАМК — нормальный продукт метаболизма нервных клеток, вероятно, возникла в ранних предбиологических синтезах биохимически важных соединений в условиях примитивной атмосферы Земли. Наличие ГАМК показано в объектах внеземного происхождения — метеоритах Мёрчисон [200, 433, 434], Мюррей [200, 445] и Оргей [446]. Применение ионообменной и газовой хроматографии, совмещенной с масс-спектрометрией, позволило обнаружить ГАМК в смеси аминокислот, синтезированных действием электрических разрядов на смесь метана, азота и воды со следами аммиака [568, 720]. ГАМК образуется также в абиогенном синтезе из CO, H₂ и NH₃ в условиях модифицированного процесса Фишера—Тропша при температуре 150—700° С и наличии катализаторов (алюмогель, силикагель и др.) [103].

В настоящее время ГАМК рассматривают как медиатор торможения в связи с соответствием ее всем критериям, предъявляемым к медиаторам ЦНС [67, 205, 226, 288, 323, 372, 425, 523, 538, 572, 630, 642, 711].

1). Топографическое распределение ГАМК и синтезирующего ее фермента — глутаматдекарбоксилазы (ГДК, КФ 4.1.1.15) свидетельствует об их приуроченности к нервным структурам, связанным с процессами торможения.

2). Введение ГАМК через многоствольный микрокапиллярный электрод в межклеточную жидкость, окружающую нейрон, вызывает сдвиги мембранного потенциала и имитирует действие, аналогичное развитию тормозного постсинаптического потенциала (ТПСП) в течение синаптического торможения.

3). Тормозящий эффект ГАМК снимается такими ее антагонистами, как пикротоксин, пикротоксинин, бикукуллин, N-метил-

бикукуллин, тутин, шикимин, бензил-пенициллин, d-тубокурарин.

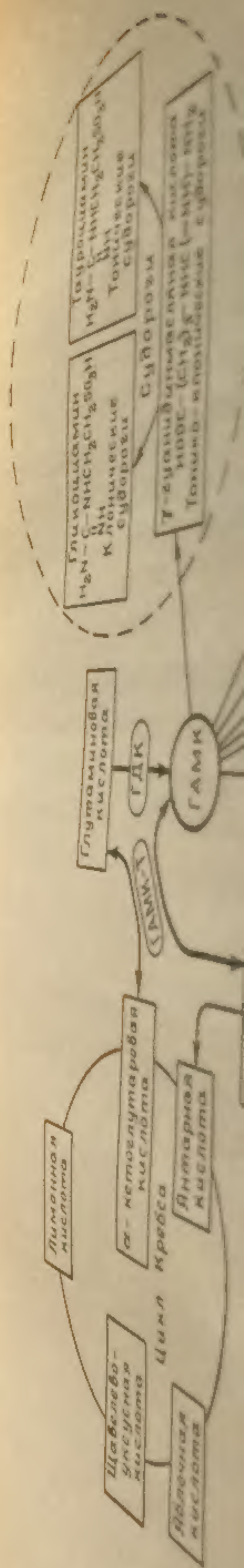
4). Инактивация действия ГАМК достигается за счет ферментативного действия 4-аминобутират:2-оксоглутарат аминотрансферазы (ГАМК-Т, КФ 2.6.1.19) в митохондриях постсинаптической мембраны и за счет связывания ГАМК посредством адсорбции на мембранах или в нервных окончаниях.

5). Показано освобождение ГАМК в области синапсов при нервном импульсе. Исследование интенсивности процесса освобождения ГАМК в межклеточное пространство выявило значение ее распределения между внеклеточным и внутриклеточным пространствами для проявления торможения, возможного развития судорожной активности и эффекта влияния лекарственных средств.

Высокая концентрация ГАМК в ткани мозга млекопитающих (2—10 мкМ/г) свидетельствует, что ее роль в нервной деятельности не ограничивается лишь медиаторной функцией. В случае нормального функционирования важнейших систем организма (кровообращения и дыхания) концентрация ГАМК в мозге поддерживается на стабильном уровне, что указывает на высокую пластичность обмена в ЦНС и на важность многообразных эффектов ГАМК, способствующей общему торможению активности нервных структур [67, 199]. ГАМК оказывает действие на транспорт и утилизацию глюкозы [11, 12], на дыхание и окислительное фосфорилирование [67, 127], участвует в метаболизме основных энергетических источников головного мозга [11, 12, 25, 67, 127], в его осмотической регуляции [609], в защитном эффекте при гипоксии и гипероксии [16, 722, 724]. ГАМК увеличивает включение радиоактивных аминокислот (лейцин, аланин, фенилаланин) в белки срезов и гомогенатов коры [325] посредством стимулирования активности аминоксилтранспортиной РНК-синтетазы [126, 128, 129]. В регуляции интенсивности биосинтеза белка в головном мозге важную роль играет уровень ГАМК в синаптических структурах [666]. Процесс фиксации углекислоты в мозге для пополнения потери глутамина, который удаляет избыток аммиака, связан с обменом ГАМК. Высокое парциальное давление CO_2 увеличивало концентрацию ГАМК в ткани мозга [190, 725].

Влияние ГАМК на различные звенья обмена веществ осуществляется либо ее участием в качестве субстрата или компонента биохимических реакций, либо воздействием на мембранные структуры и их проницаемость. В ходе метаболических превращений из ГАМК образуются новые соединения, имеющие сходную структуру, но оказывающие возбуждающее действие на нервные образования. Таким образом, ГАМК является предшественником как тормозящих, так и возбуждающих веществ (рис. 1).¹

¹ На данной схеме не представлены гомоансерин (ГАМК-1-метил-гистидин) [505], α -(γ -аминобутирил) лизин [504] и путреанин (N-(4-амино-бутил)-3-аминопропионовая кислота [390, 549, 550, 611]).



карственных средств для лечения нервных и психических заболеваний открывает перспективу создания новых эффективных лекарств, отличающихся своей близостью к продуктам, синтезирующимся в мозге, что обеспечивает избирательность их центрального действия и низкую токсичность.

Монография Сытинского И. А. «Гамма-аминомасляная кислота в деятельности нервной системы», изданная в 1972 г., явилась первой попыткой представить весь комплекс вопросов, связанных с ГАМК и ее производными. В этой монографии были суммированы результаты около 1500 научных работ, опубликованных до 1968 г. включительно. Однако вопрос о медиаторной функции ГАМК не получил в монографии достаточно полного освещения.

В настоящей работе приведены данные, опубликованные за последние семь лет (1969—1975 гг.), о соответствии ГАМК критериям, необходимым для признания ее медиатором торможения в ЦНС млекопитающих. Рассмотрен также вопрос о конформации ГАМК и о структуре ее антагониста бикакуллина (БКК), о клиническом применении ее препаратов и о возможных механизмах ее лечебного эффекта. Данный материал по проблеме ГАМК может представить интерес для исследователей, занимающихся вопросами биохимии, физиологии и фармакологии нервной системы, а также для клиницистов, работающих в области неврологии, психиатрии и анестезиологии.

ГЛАВА 1
ЛОКАЛИЗАЦИЯ ГАМК
ТОРМОЗНЫХ ОТДЕЛОВ

Топографическое
ее фермента ГДХ
к нервным структурам
(табл. 1, рис. 2).

Представленная на рис. 2
рошенная схема тормозной
в таламусе, мозжечке и к
ших полушарий головного
показывает лишь некото
множества путей для про
тормозных влияний. Торо
путь от клиновидного ядр
муса идет на клетки тала
тикального реле для связи
рой больших полушарий,
рая в свою очередь ока
мощное возвратное тормозно
стене на таламус. При ра

Рис. 2. Содержание ГАМК в основ
элементах ЦНС млекопитающих
1 — черная субстанция; 2 — бледный
3 — гипоталамус; 4 — таламус; 5 — х
6 — красное ядро; 7 — гипот
8 — варолев мост; 9 — слонотупа; 10 —
11 — мозжечок; 12 — кора больших
13 — миндалина; 14 — гиппока
15 — гипоталамус (серое вещество).
Концентрация ГАМК (мкм/г):
1 — 1-2, 2 — 1-2, 3 — 1-2, 4 — 1-2, 5 — 1-2, 6 — 1-2, 7 — 1-2, 8 — 1-2, 9 — 1-2, 10 — 1-2, 11 — 1-2, 12 — 1-2, 13 — 1-2, 14 — 1-2, 15 — 1-2.

женни электрическим током кл
возникает торможение зоны кл
большин полужарий звездчатые
клеток (рис. 3, 4).
клетками являются кортика
обращающиеся с клетками
входят в ядра Делтерса и

ГЛАВА ПЕРВАЯ

ЛОКАЛИЗАЦИЯ ГАМК В НЕРВНЫХ ОКОНЧАНИЯХ ТОРМОЗНЫХ ОТДЕЛОВ ЦНС

Топографическое распределение ГАМК и синтезирующего ее фермента ГДК свидетельствует об их приуроченности к нервным структурам, связанным с тормозными процессами (табл. 1, рис. 2).

Представленная на рис. 3 упрощенная схема тормозных путей в таламусе, мозжечке и коре больших полушарий головного мозга показывает лишь некоторые из множества путей для проведения тормозных влияний. Тормозный путь от клиновидного ядра таламуса идет на клетки таламо-кортикального реле для связи с корой больших полушарий, которая в свою очередь оказывает мощное возвратное тормозное действие на таламус. При раздра-

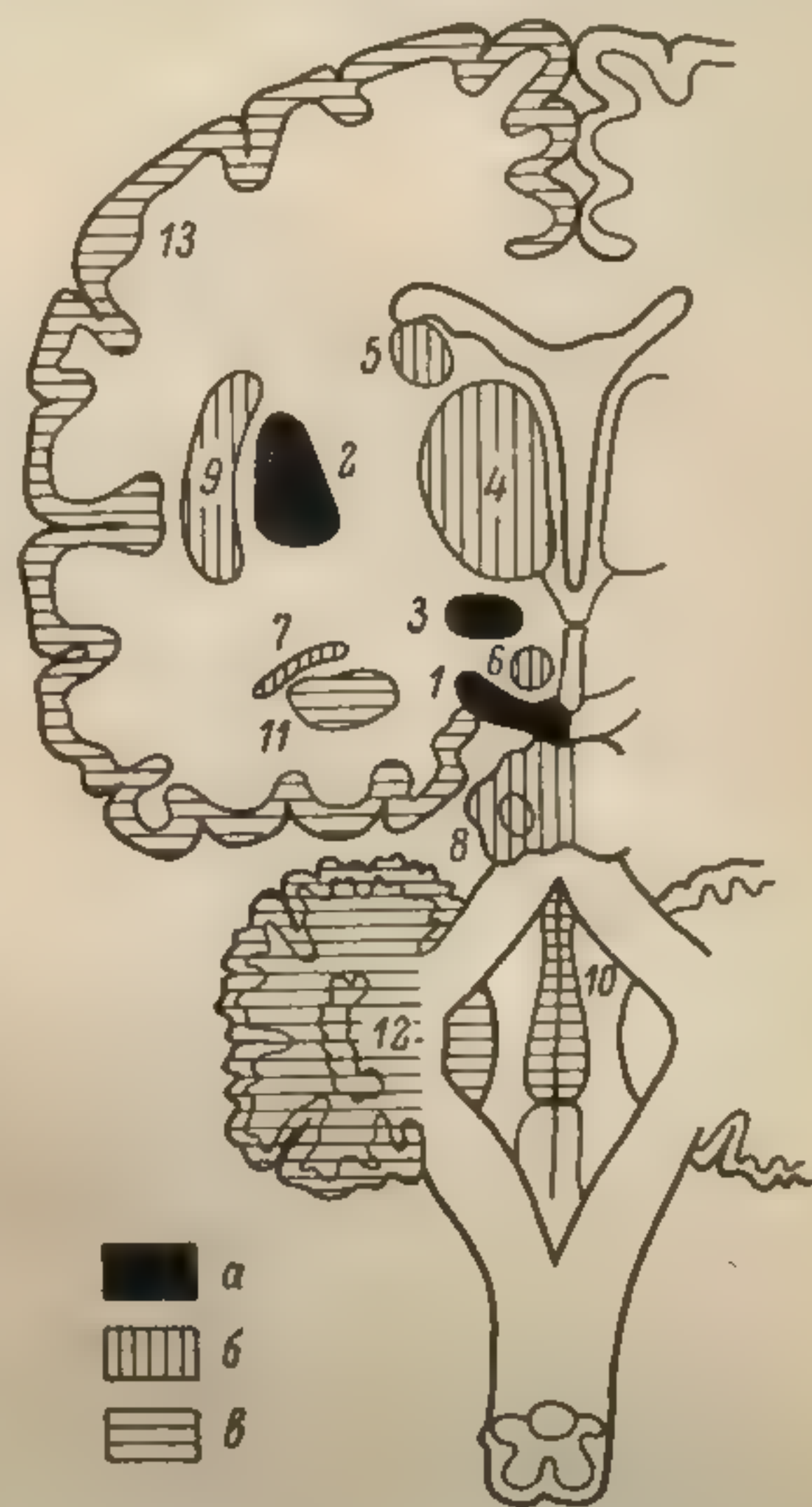


Рис. 2. Содержание ГАМК в основных элементах ЦНС млекопитающих.

1 — черная субстанция; 2 — бледный шар; 3 — гипоталамус; 4 — таламус; 5 — хвостатое ядро; 6 — красное ядро; 7 — гиппокамп; 8 — варолиев мост; 9 — скорлупа; 10 — продолговатый мозг; 11 — миндалевидное ядро; 12 — мозжечок; 13 — кора больших полушарий (серое вещество).
Концентрация ГАМК (мкМ/г): а — 9—10, б — 4—6, в — 1—3.

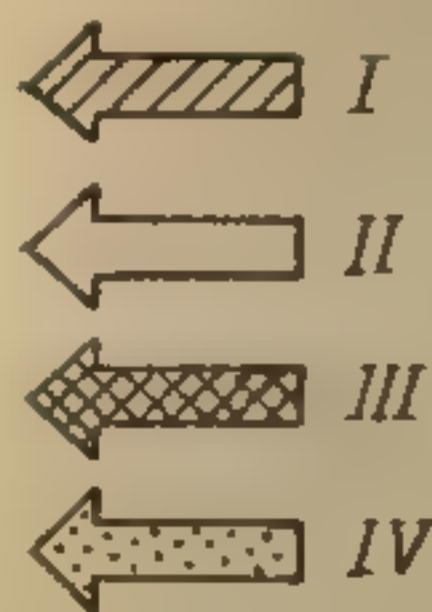
жении электрическим током клеток наружного коленчатого тела возникает торможение зоны зрительной коры (рис. 3, б). В коре больших полушарий звездчатые клетки тормозят активность ее пирамидных клеток (рис. 3, а). В коре мозжечка тормозными образованиями являются корзинчатые и звездчатые клетки, контактирующие с клетками Пуркинье, аксоны которых оканчиваются в ядрах Дейтерса и во внутримозжечковых ядрах, оказы-

Таблица 1
Содержание ГАМК в головном мозге млекопитающих

Вид животного	Исследуемый отдел головного мозга	Концентрация ГАМК (мкМ/г)	Источник данных
Макака резус	Черная субстанция	9.7	[281]
Бабуин		9.6	[533]
Кошка		10.5	[559]
Кролик		8.5	[533]
Морская свинка		9.7	[533]
Крыса	Бледный шар	10.1	[533]
Макака резус		9.5	[281]
Бабуин		9.5	[533]
Кролик		6.4	[533]
Морская свинка		8.2	[533]
Крыса	Гипоталамус	7.7	[533]
Макака резус		6.2	[281]
		2.4	[251]
Бабуин		9.5	[533]
Собака		5.7	[331]
Кролик	Таламус	5.3	[533]
Бабуин		4.7	[533]
Бык		2.7	[70]
Кошка		4.5	[428]
Крыса		4.2	[533]
	Хвостатое ядро	3.4	[70]
Макака резус		3.2	[281]
		2.3	[251]
Бык	Красное ядро	2.7	[464]
Кошка		5.0	[428]
	Гиппокамп	3.5	[500]
Кошка		3.8	[428]
Кролик		2.4	[533]
Морская свинка	Продолговатый мозг	2.7	[533]
Крыса		3.4	[533]
Кошка		3.5	[428]
Крыса	Мозжечок	1.7	[608]
Кошка		1.5	[124]
Крыса		1.6	[610]
	Мышь	1.1	[656]
		2.2	[613]

вая на них прямое тормозное действие (рис. 3, ж). Универсальным ингибитором функциональной активности нейронов коры больших полушарий служит хвостатое ядро (рис. 3, б), имеющее связи с таламическими ядрами и тормозящее активность клеток черной субстанции и бледного шара. В угнетении рефлексов, снижении тонуса, в торможении произвольных движений участвуют нервные клетки ретикулярной формации (рис. 3, е) с весьма развитой сетью дендритов для установления многочисленных синаптических связей. Скопления этих нервных клеток довольно однородного строения с короткими аксонами отмечены в продолговатом мозге вблизи ликворопроводящих путей III и IV желудочков головного мозга.

[281]
[533]
[533]
[533]
[533]
[533]
[281]
[533]
[533]
[533]
[533]
[281]
[251]
[533]
[331]
[533]
[533]
[70]
[428]
[533]
[70]
[281]
[251]
[464]
[428]
[500]
[428]
[533]
[533]
[533]
[428]
[608]
[124]
[610]
[656]
[613]



а — кора больших полушарий; *б* — хвостатое ядро; *в* — бледный шар; *г* — таламус (*1* — клиновидное ядро, *2* — петля, *3* — таламо-кортикальное реле); *д* — наружное коленчатое тело; *е* — продолговатый мозг; *ж* — мозжечок (*1* — зубчатое ядро, *2* — промежуточное ядро, *3* — ядро Дейтерса, *4* — фастигиальное ядро); *З* — спинной мозг. *Т* — тормозная клетка, *ПК* — пирамидная клетка; *ЗвК* — звездчатая клетка; *КК* — корзинчатая клетка; *П* — клетки Пуркинье; *РФ* — ретикулярная формация. Все клетки, обладающие тормозной активностью, зачерчены. Тормозные пути: *I* — кортико-бульбарный, *II* — каудато-спинальный, *III* — церебелло-ретикуло-спинальный, *IV* — ретикуло-спинальный.

Для выявления ГДК в окончаниях аксонов тормозных структур нервной системы был успешно применен иммуногистохимический метод [490, 587, 721]. Ауторадиографические исследования с меченой тритием ГАМК (ГАМК-Н³) позволили идентифицировать высокую концентрацию ГАМК в нервных окончаниях в области синаптических контактов [152, 631].

Кора больших полушарий

Уровень ГАМК в сером веществе разных отделов коры головного мозга не очень высок (табл. 2), но превышает ее содержание в белом веществе.

Таблица 2

Содержание ГАМК в коре больших полушарий млекопитающих

Вид животного	Исследуемая доля коры головного мозга	Концентрация ГАМК (мкМ/г)	Источник данных
Макака резус	Лобная	2.1	[281]
Бабуин		1.2	[658]
Кошка		2.1	[533]
Кролик		3.5	[428]
Морская свинка		2.1	[533]
Крыса		2.6	[533]
Макака резус	Височная	2.9	[533]
Кошка		2.4	[70]
Крыса	Затылочная	1.2	[658]
Макака резус		1.4	[124]
Крыса		2.6	[70]
Макака резус	Теменная	2.7	[281]
Крыса		1.3	[658]
Макака резус		2.6	[70]
Крыса		1.1	[658]
		2.9	[70]

Концентрация ГАМК в сером веществе коры больших полушарий обезьян макак резусов составила 0.3—0.5 мкМ/г [251, 281]. В изолированной клетке Беца из коры кошки содержание ГАМК было равно 2.5 мМ/г [541].

Прямая инъекция ГАМК-Н³ в теменную зону коры вызывала преимущественное накопление метки в звездчатых клетках II и III слоев [349]. Эта накапливающаяся ГАМК входит в общий пул эндогенной ГАМК, и 70% ее концентрируется в нервных окончаниях [153, 368], что соответствует 80% активности ГДК, обнаруженной во фракции нервных окончаний коры больших полушарий [295, 511], величина активности которой в коре крыс составляла 15.6 мкМ/ч/г [482].

Мозжечок

Числовые показатели, характеризующие содержание ГАМК в мозжечке различных животных, не очень высокие (табл. 1). Ауторадиография ГАМК-Н³ обнаружила ее накопление в нервных клетках мозжечка, связанных с тормозными процессами. Высокая активность ГАМК-Н³ найдена в звездчатых и корзинчатых клетках коры мозжечка и клетках Гольджи [347, 349, 460]. Ауторадиографический анализ активности аналога ГАМК — L-2,4-диаминомасляной кислоты (2,4-ДАМК) в дендритах терминалей мозжечковой гломерулы показал ее накопление в тормозных синапсах, образуемых клетками Гольджи [402].

Чувствительный метод определения ГАМК, позволяющий обнаруживать ее концентрации от $2 \cdot 10^{-14}$ М, был применен для измерения содержания ГАМК в отдельном нейроне, выделенном из срезов мозжечка кошки [525]. С учетом объема тел нейронов концентрация ГАМК (на единицу объема) была наибольшей в клетках внутримозжечковых ядер (8.0 мМ) и клетках Пуркинье (6.6 мМ). В нейронах дорсальной части ядра Дейтерса уровень ГАМК (6.3 мМ) был почти в 1.5 раза выше ее содержания в нервных клетках вентрального отдела ядра Дейтерса (2.7 мМ). После удаления червя мозжечка концентрация ГАМК в нейронах дорсальной части ядра Дейтерса резко снижалась (до 1.7 мМ), но эта денервация не влияла на уровень ГАМК в нейронах вентральной части ядра Дейтерса. Таким образом, основное количество ГАМК находится в аксонах клеток Пуркинье, идущих из червя мозжечка, откуда их коллатерали проецируются в клетки дорсальной части ядра Дейтерса, где образуются тормозные синапсы на тормозных вставочных нейронах коры мозжечка: корзинчатых, наружных звездчатых клетках и клетках Гольджи. ГАМК-Н³, введенная в боковой желудочек головного мозга крысы, накапливалась в наружных звездчатых клетках мозжечка [594]. Оценка морфологических структур в различных ядрах мозжечка, содержащих терминали аксонов Пуркинье, позволила количественно определить, что синаптические бляшки составляют 4—5% объема ткани отделов мозжечка, а окончания аксонов Пуркинье — 12—33% общего их числа [299].

Комплексный подход с применением микрохимического анализа, диссекционной микроскопии, субклеточного разделения малых участков нервной ткани и денервационных экспериментов для выяснения редукции ГДК после перерезки соответствующих афферентных путей позволил рассчитать концентрацию ГАМК в промежуточном ядре (86—138 мМ) и в дорсальной части ядра Дейтерса (58 мМ) [299, 642]. В гомогенатах коры мозжечка лишь 31% нервных окончаний накапливали ГАМК-Н³, составляя 50% подобного ее поглощения корой больших полушарий мозга [346, 368, 370]. Электронномикроскопическая ауторадиография культуры ткани мозжечка, культивируемой в течение 7 дней, пока-

зала накопление ГАМК-Н³ в перикарионе тормозных интернейронов: звездчатые ■ корзинчатые клетки и клетки Гольджи [632]. Изучение распределения ГДК в мозжечке свидетельствует о корреляции между количеством ГАМК и активностью синтезирующего ее фермента. В клеточных элементах мозжечка крысы, кошки и кролика локализация ГДК примерно одинакова. Наиболее высокая ее активность обнаружена ■ клубочковых клетках мозжечка, в слое клеток Пуркинье и ■ глиальных клетках-сателлитах [475]. Активность ГДК в коре мозжечка равна 46.8 мкМ/ч/г сухого вещества, а ■ промежуточном ядре — 151.8 мкМ/ч/г, что указывает на преимущественное наличие ГДК в слое клеток Пуркинье, а не в молекулярном или гранулярном слоях коры мозжечка [296]. Основной нейронный путь из коры мозжечка идет по аксонам клеток Пуркинье, которые оказывают тормозное действие на клетки внутримозжечковых ядер и ядра Дейтерса, с нейронами которых связана активность ГДК. В дорсальной части ядра Дейтерса, в которой оканчиваются аксоны клеток Пуркинье, активность ГДК ■ 2—3 раза выше ее активности в вентральном отделе этого ядра, не имеющем таких аксонов. Повреждение червя мозжечка с дегенерацией аксонов и концевых бляшек клеток Пуркинье вызывало падение активности ГДК на 70% лишь ■ дорсальном отделе ядра Дейтерса, степень которой зависела от размера повреждения [298, 643]. Сходные изменения активности ГДК ■ промежуточном ядре происходили при повреждении ■ полушариях мозжечка [299]. Сравнительные данные субклеточного распределения ГДК показали, что 60% ее активности приурочено к нервным окончаниям ■ ядре Дейтерса и 42% — в промежуточном ядре. В коре мозжечка, ■ которой имеются различные типы нейронов, содержащих ГАМК, активность ГДК составляла лишь 30% от ее активности ■ промежуточном ядре [643]. Тем самым подтверждается преимущественная локализация ГДК ■ аксонах и концевых бляшках клеток Пуркинье.

Использование иммуногистохимического метода с применением антител, меченных пероксидазой, ■ электронной микроскопии позволило идентифицировать терминали, содержащие ГДК, на соме и проксимальных дендритах глубоких ядер мозжечка, являющихся окончаниями аксонов клеток Пуркинье, ■ составе синаптических гломерул ■ гранулярном и молекулярном слоях, в которых расположены дендриты и аксоны клеток Гольджи, и в слое клеток Пуркинье [489, 586].

Лимбическая система

Содержание ГАМК ■ гиппокампе ряда представителей млекопитающих примерно одинаково (табл. 1). Уровень ГАМК ■ гиппокампе, который филогенетически является более древним

отделом конечного мозга, выше ее уровня в неокортексе [613]. В 42% нервных окончаний, выделенных из гомогената гиппокампа, выявлено присутствие ГАМК [368]. Изучение распределения ГДК в нервных структурах гиппокампа крысы показало ее наличие в нейронах молекулярного слоя, морфологически сходных с корзинчатыми клетками, в нейронах *area dentata* гиппокампа и в телах пирамидных клеток и клеток-зерен поля CA_1 коры гиппокампа [646, 647]. Ауторадиографическая локализация ГАМК-Н³ в срезах гиппокампа соответствовала распределению активности фермента ее синтеза [348]. Места локализации ингибитора ГДК тиосемикарбазида- S^{14} совпадали с максимальной активностью фермента в гиппокампе на уровне слоя пирамидных клеток, но не молекулярного слоя, где ГДК выявлялась в телах тормозных корзинчатых клеток [206, 207, 411]. Активность ГДК связана с телами нейронов, нейропилем и телами глиальных клеток, окружающих корзинчатые клетки, которые в свою очередь образуют тормозные синапсы при контакте с пирамидными клетками гиппокампа. Активность ГДК гиппокампа кошки, равная 6.9 мкМ/ч/г, не изменялась при повреждении бледного шара [487]. Перерезка афферентных путей к *area dentata* гиппокампа и другим его отделам (эфферентные аксоны, идущие от пирамидных клеток к бахромке, моховидные волокна-аксоны гранулярных клеток *area dentata* и др.) вызвала незначительное (лишь на 10—20%) падение активности ГДК [641]. По-видимому, фермент содержится главным образом в нейронах гиппокампа, аксоны которых не выходят за его пределы.

Сравнение активности ГДК в разных отделах гиппокамповой формации показало наибольшую активность фермента в перегородке с медиальным, латеральным и септофимбриальным ядрами, в маммилярных телах и зубчатой фасции. Несколько меньшая активность была выявлена в полях CA_3 — CA_4 и CA_1 — CA_2 коры гиппокампа, низкая — в субикулуме и совсем низкая — в фимбрии, которая является главным афферентным и эфферентным путем гиппокампа [89, 90]. Сходные величины активности ГДК в полях гиппокампа указывают на одинаковое распределение корзинчатых клеток этих отделов. Активность фермента в зубчатой фасции, вероятно, также объясняется наличием тормозных аксонов корзинчатых клеток в гранулярном слое. Основную массу афферентов перегородки и маммилярных тел составляют аксоны пирамидных клеток, в окончаниях которых, по-видимому, сосредоточена ГДК. Постоянство показателей активности ГДК зубчатой фасции после перерезки ее афферентных терминалей свидетельствует, что нервы, содержащие ГДК, не происходят из парасубикулума, пресубикулума, субикулума и углового пучка [643]. Значительная часть активности ГДК была открыта в синапсосомальной фракции гомогената гиппокампа [296]. Электролитическое повреждение среднего ядра перегородки не вызывало снижения захвата ГАМК синапсосомами гиппокампа [429].

Экстрапирамидная система и срединные структуры

Высокие уровни ГАМК были найдены в черной субстанции (8.5—10.1 мкМ/г) и бледном шаре (6.5—8.2 мкМ/г) кролика, крысы, морской свинки и обезьяны (бабуин) [533] (табл. 1). Большие количества ГАМК выявлены также в таламусе, гипоталамусе, верхнем и нижнем бугорках, полосатом теле, глазодвигательном, зубчатом и подъязычном ядрах. В гипоталамусе крысы наивысшая концентрация ГАМК (26 мМ/мм³) обнаружена в латеральной зоне [418]. В изолированной нервной клетке глазодвигательного ядра кошки уровень ГАМК был равен 5 мМ, а в нейронах красного ядра — 3.5 мМ [500]. Высокие уровни ГАМК присущи мотонейронам ядер нервов кошки: двигательное ядро тройничного нерва — 4.2 мМ, двойное ядро — 3.0 мМ, ядро лицевого нерва — 2.4 мМ [500, 540]. Высокая концентрация ГАМК в среднем мозге и низкая — в мосту и продолговатом мозге крысы [608] соответствует уровню ГАМК в этих же отделах мозга мыши [613].

Определение уровня ГАМК в 7 слоях верхнего бугорка головного мозга кролика показало, что наибольшее ее количество (40—44 мкМ/г) содержится в поверхностном сером слое, богатом вставочными нейронами [53]. Одностороннее повреждение внутреннего продольного пучка на уровне роострума к VI черепномозговому ядру вызывало снижение уровня ГАМК на 19—26% в связи с дегенерацией содержащих ГАМК нервных окончаний нейронов глазодвигательного комплекса [559]. Концентрация ГАМК в ретикулярной части черной субстанции кошки равна 9 мМ. Перерасчет на долю объема ткани, занимаемого синаптическими бляшками (11.5% — ретикулярная часть, 5.9% — компактная часть) позволил вычислить содержание ГАМК внутри нервных окончаний (не менее 60 мМ, а возможно, и выше 100 мМ) [297].

Высокие уровни ГАМК в экстрапирамидных структурах (черная субстанция, бледный шар, скорлупа, хвостатое ядро) и структурах, принадлежащих к центральной двигательной системе (зубчатое и глазодвигательное ядра, верхний бугорок), обусловлены значительной активностью ГДК в этих отделах нервной системы. Величина активности фермента в структурах мозга крысы и кошки составляла: в черной субстанции — 28.0 и 22.2 и в хвостатом ядре — 16.4 и 12.4 мкМ/ч/г соответственно. В бледном шаре крысы — 25.8 мкМ/ч/г [482, 487].

Для установления тормозных путей, содержащих ГАМК и ГДК, и выявления гамкергических путей была применена методика перерезки нервных образований на различных уровнях мозга и разрушения ряда его отделов. После односторонней субталамической перерезки стрио-нигральных нервных волокон в головном мозге павианов активность ГДК уменьшалась только в черной субстанции ипсилатеральной стороны и не изменялась

в хвостатом ядре, скорлупе и в бледном шаре [395]. Отсутствие изменений в активности ГДК хвостатого ядра и ее снижение в черной субстанции почти до 40% от нормальной величины при электролитическом повреждении бледного шара [487] позволяет предполагать существование нейрональной системы, которая посредством гамкергических волокон связывает эти две структуры. Односторонняя подкорковая перерезка мозга крыс на среднегипоталамическом уровне вызывала очень быстрое снижение активности ГДК в черной субстанции (до 40% от нормальной величины) на 2-й послеоперационный день [482]. Однако изменение активности ГДК в полосатом теле не было выявлено, что согласуется с данными опытов на кошках, у которых не изменялась активность ГДК в хвостатом ядре при повреждении среднего мозга вблизи черной субстанции [345]. Постоянство уровня ГАМК в полосатом теле крыс при перерезке нигро-стриатных путей можно объяснить незначительной долей в этом образовании волокон, содержащих ГДК. Полагают также, что каудато-нигральные гамкергические нейроны являются бифуркатными и интактные ветви защищают тела клеток от дегенерации после повреждения черной субстанции [417].

Значительное снижение концентрации ГАМК (более чем на 50%) в черной субстанции крыс после односторонней субталамической перерезки и после разрушения полосатого тела (почти на 30%) [417] свидетельствует о существовании гамкергического пути от полосатого тела к черной субстанции и о дегенерации окончаний восходящих нейронов в этой структуре. Электронная микроскопия показала наличие 20—60% синаптических бляшек с удлиненными везикулами (400 Å — длина, 200 Å — ширина) [417], которым приписывают тормозные свойства в связи с нахождением в них ГАМК. У кошек, однако, разрушение полосатого тела без повреждения бледного шара не вызывало уменьшения активности ГДК в черной субстанции [296]. Повреждения скорлупы и хвостатого ядра, которые также не затрагивали бледного шара, вызывали довольно незначительные изменения активности ГДК черной субстанции [642, 643].

Электролитическое повреждение бледного шара или односторонняя перерезка на уровне вентромедиального гипоталамуса с нарушением связи между бледным шаром и черной субстанцией производило резкое падение активности ГДК только в черной субстанции, но не в хвостатом ядре, скорлупе или бледном шаре. С другой стороны, перерезки, нарушающие каудато-нигральную связь, не влияли на активность ГДК в черной субстанции [330]. Таким образом, основным источником нервных окончаний с ГАМК в черной субстанции, в которых также содержится до 80% ГДК, являются гамкергические пути из бледного шара. Однако нельзя исключить, что хвостатое ядро и скорлупа также ответственны за гамкергический путь в черную субстанцию из полосатого тела. Проекция из хвостатого ядра и скорлупы в бледный шар является

гамкергической. Таким образом, черная субстанция получает афферентные волокна, содержащие ГАМК, из неостриатума.

Большая часть активности ГДК сосредоточена в ретикулярной части черной субстанции, в которой локализуется основная масса аксонных терминалей, начинающихся в структурах неостриатума или бледного шара. Активность ГДК в ретикулярной части на 40% выше активности в компактной части черной субстанции [642]. Наивысшая активность ГДК показана в медиальной зоне ретикулярной части черной субстанции кошки со снижением в медиально-латеральном направлении. В компактной части наибольшая активность фермента присуща латеральной зоне, сливающейся с ретикулярной частью. Постепенное снижение активности ГДК обнаружено в латерально-медиальном направлении. Около 85% активности ГДК приходится на синапсомы черной субстанции [297]. Разрушение бледного шара вызывало снижение ферментативной активности ГДК в обеих частях черной субстанции [642]. Повреждение скорлупы, хвостатого и энтопедункулярного ядер также приводило к снижению активности ГДК в черной субстанции [297]. Следовательно, нервные окончания аксонов черной субстанции, которые содержат ГАМК, возникают в скорлупе и хвостатом ядре. Стриато-нигральные гамкергические волокна проходят через бледный шар и энтопедункулярное ядро. Активность ГДК возрастала на 50% в хвостатом ядре и скорлупе крыс после перерезки их связей с черной субстанцией на уровне сосковидного тела. Одновременно с этим активность фермента снижалась в черной субстанции [645]. По-видимому, после перерезки аксонов гамкергических стриато-нигральных нейронов ГАМК накапливается во внутренних частях полосатого тела: перикарионе, аксонах и окончаниях внутренних коллатералей.

Выявленная корреляция между морфологическими признаками синаптических пузырьков и их биохимическими особенностями свидетельствует, что сферические и овальные пузырьки диаметром 400 Å содержат ГАМК [94]. Нервные окончания составляют около 15% объема мозга [114, 115]. Содержание ГАМК в нервных окончаниях коры больших полушарий крыс равно 12.5 мМ [644], а в окончаниях аксонов клеток Пуркинье — 60 мМ [299]. Концентрация ГАМК в синапсоммах коры головного мозга крысы определена в 20.3 нМ/мг белка, но поскольку лишь 32% этих синапсомм содержат ГАМК, то ее цитоплазматическое содержание в них равно 40 мМ [622].

Система ГАМК в отделах головного мозга человека

Данные о содержании ГАМК и активности ферментов ее обмена в ткани мозга человека имеют большое значение для выяснения роли этого соединения в нормальной и патологической деятельности мозга. Топографическое распределение ГАМК в отделах ЦНС человека (табл. 3) показывает, что наибольшее ее

содержание ГАМК в мозге человека было выявлено в ретикулярной части. Наивысший уровень активности ГДК в ретикулярной части черной субстанции отмечен в медиальной зоне. В различных долях коры ГАМК содержится в основном в синаптических пузырьках. В различных долях коры ГАМК содержится в основном в синаптических пузырьках. В различных долях коры ГАМК содержится в основном в синаптических пузырьках.

Табл. 3
Содержание ГАМК в отделах головного мозга человека

Черная субстанция

Хвостатое ядро

Бледный шар

Скорлупа

Таламус

Красное ядро

Мозжечок

Миндалевидная

Гипоталамус

Мозжечистое тело

Кора больших полушарий:

лобная доля

височная доля

затылочная доля

Содержание гомокарбиноламина в мозге человека

1.1 мМ (г) в красном ядре, таламусе, черной субстанции и мозжечке [559]. Хотя гомокарбиноламина в мозге человека содержится в основном в синаптических пузырьках, ее содержание в различных частях мозга различно.

содержание присуще бледному шару, черной субстанции, хвостатому ядру и гипоталамусу [73, 342, 549, 551]. Концентрация ГАМК была выше в ретикулярном отделе черной субстанции головного мозга человека по сравнению с ее количеством в компактной части. Наивысший уровень ГАМК (5.1—5.5 мкМ/г) найден в среднем районе ретикулярного отдела, который граничит с компактной частью черной субстанции [391, 392]. Это является свидетельством специфической локализации ГАМК в нервных окончаниях стриато-нигральных аксонов, образующих тормозные гаммергические пути с нейронами черной субстанции головного мозга. В разных долях коры больших полушарий человека (лобная, височная, затылочная) уровень ГАМК примерно одинаков [70]. Снижение уровня ГАМК выявлено в образцах височной и лобной долей коры пациентов с фокальной эпилепсией [688].

Таблица 3
Содержание ГАМК в головном мозге человека

Исследуемый отдел головного мозга	Концентрация ГАМК (мкМ/г)	Источник данных
Черная субстанция	5.8 5.3 4.2	[312] [549] [392]
Хвостатое ядро	1.9 3.0 4.1	[312] [549] [73]
Бледный шар	7.3	[312]
Скорлупа	2.9	[312]
Таламус	2.5 2.5	[549] [70]
Красное ядро	1.9	[549]
Мозжечок	3.0 2.3	[312] [549]
Миндалины	2.5	[549]
Гипоталамус	3.7	[549]
Мозолистое тело	0.3	[549]
Кора больших полушарий:		
лобная доля	2.1 1.9 1.0	[549] [312] [70]
височная доля	2.1 1.0	[549] [70]
затылочная доля	2.3 1.0	[549] [70]

Содержание гомокарнозина было сравнительно высоким (0.9—1.1 мкМ/г) в красном ядре, таламусе, гипоталамусе, бледном шаре, черной субстанции и мозжечке головного мозга людей [549, 550]. Хотя гомокарнозин является дипептидом, образованным из ГАМК и L-гистидина, его уровень не коррелировал с количеством ГАМК во всех отделах мозга человека. Более высокая

концентрация гомокарнозина была в ткани мозга взрослых людей (18—64 года) по сравнению с его уровнем в мозге детей (10 мес.—14 лет) [689]. Содержание в мозге человека α -(γ -аминобутирил)-лизина равно 0.04—0.14 мкМ/г [549, 689]. Уровень ГАМК несколько выше (2.14—2.19 мкМ/г) в области Вернике, расположенной в височной доле коры больших полушарий человека, по сравнению с ее количеством в области Брока (2.00—2.12 мкМ/г), находящейся в лобной доле. Содержание α -(γ -аминобутирил)-лизина в этих двух областях, принимающих участие в осуществлении сложнейших речевых функций, примерно одинаково (0.02—0.03 мкМ/г) [356]. Наивысший уровень путреанина (N-(4-аминобутил)-3-аминопропионовая кислота), равный 16—56 нМ/г, найден в сером веществе коры мозжечка человека [550].

Активность ГДК в ткани мозга человека значительно ниже показателей ее активности в тканях головного мозга различных млекопитающих [186, 693]. Высокая активность ГДК была обнаружена в лобной доле коры человека (20—22 мкМ/ч/г) и средние показатели ее активности (10—13 мкМ/ч/г) — в таламусе, гипоталамусе, хвостатом ядре и бледном шаре [693]. При различных патологических состояниях уровень активности ГДК резко уменьшается. В образцах различных опухолей головного мозга человека активность этого фермента крайне низкая [59, 71, 72, 718]. Значительное снижение активности ГДК отмечено в базальных ганглиях головного мозга больных паркинсонизмом [486, 487] и в экстрапирамидных ядрах мозга при хорее Гентингтона [146, 485].

Величина активности ГАМК-Т, равная 31 мкМ ЯПА/ч/г для нормальной ткани мозга людей, весьма вариабельна даже при определении в одних и тех же типах опухолей. По-видимому, степень катаплазии оказывает влияние на ферментативную активность реакции переаминирования ГАМК, которая снижается в злокачественных типах опухолей головного мозга. ГАМК в опухолевой ткани головного мозга теряет свою специфическую роль медиатора торможения в нервной системе и является лишь субстратом в обмене веществ [657].

Таким образом, ГАМК локализуется в нервных окончаниях тормозных отделов нервной системы. ГДК синтезируется в цитоплазме нервной клетки, а затем переносится в аксон и нервные окончания. Наличие ГДК лишь в тормозном аксоне, возможно, обусловлено тем, что ген, контролирующий продукцию матрицы для этого фермента, является регрессивным в возбудимом нейроне.

ИДЕНТИЧНОСТЬ ГАМК
ТОРМОЗНОМУ СИГНАЛУ

Важный
повышение соответств
синаптической мемб
мозных нейронов.
важным доказательс
ее тормозного эффек
ных образований у

Кора больш

Впервые
коры было описано в
тверждено [199, 588]
быстро при очень к
(<1 мс), при малом
мостью депрессивного
Потенциалы корко
тробазального ядра т
свою полярность пост
[478]. При аппликац
цательный компонент
кроликов по сравнен
ного ответа [86].

Микроинофоретич
ное действие ГАМК на
и полную блокаду ак
с перерезкой бугорка
ван на спонтанной и вы
26 нейронов поля 17 эр
активности биопотенциа
синаптическое торможен
ГАМК (2—40 нА) на 62 н
синаптической мембраны.
1. Деполяризующий эффект
1. и 20 нА) был показан н

ИДЕНТИЧНОСТЬ ДЕЙСТВИЯ ГАМК ТОРМОЗНОМУ СИНАПТИЧЕСКОМУ ВЛИЯНИЮ

Важный критерий роли вещества-медиатора — установление соответствия эффекта приложения этого вещества к постсинаптической мембране аналогичному действию стимуляции тормозных нейронов. Микроионофоретические исследования стали важным доказательством медиаторной роли ГАМК с проявлением ее тормозного эффекта на активность нейронов различных нервных образований у разных животных.

Кора больших полушарий

Впервые депрессивное действие ГАМК на нейроны коры было описано в 1963 г. [420, 424] и вслед за этим было подтверждено [199, 588]. Эффект ГАМК проявлялся чрезвычайно быстро при очень коротких импульсах ионофоретического тока (<1 мс), при малом количестве ГАМК ($<10^{-14}$ М) и с обратимостью депрессивного действия.

Потенциалы корковых нейронов, вызванные стимуляцией вентробазального ядра таламуса кошки, почти полностью изменяли свою полярность после нанесения 5%-го раствора ГАМК на кору [478]. При аппликации ГАМК более интенсивно угнетался отрицательный компонент первичного ответа соматосенсорной коры кроликов по сравнению с отрицательной фазой транскаллозального ответа [86].

Микроионофоретические исследования выявили четкое тормозное действие ГАМК на все типы нейронов в зрительной коре [698] и полную блокаду активности кортикальных нейронов у кошек с перерезкой бугорка [404]. Эффект ГАМК (100 нА) был исследован на спонтанной и вызванной световой стимуляцией активности 26 нейронов поля 17 зрительной коры кошки [337]. Подавление активности биопотенциалов 23 нейронов из 26 было принято за синаптическое торможение, меняющее возбудимость постсинаптической мембраны. Сходные данные о тормозном воздействии ГАМК (2—40 нА) на 62 нейронах поля 17 зрительной коры кошки были недавно представлены Силлито [618, 619].

Депрессивный эффект различных концентраций ГАМК (2, 5, 10 и 20 нА) был показан на нейронах средней мозговой извилины,

огибающей сильвиеву борозду в больших полушариях головного мозга кошки [340]. Активность нейронов супрасильвиевой зоны коры кошек подавлялась ГАМК (5 нА) на глубине 200—2000 мкм [342]. ГАМК (12.5 нА) вызывала 100%-ное торможение спонтанной биоэлектрической активности корковых нейронов в задней сигмовидной извилине больших полушарий у наркотизированных кошек [380]. Спонтанная активность кортикальных нейронов сенсомоторной коры кролика также полностью подавлялась при действии ГАМК (10—40 нА) [194]. Высказано предположение, что длительное снижение возбудимости нейронов сенсомоторной области и клеток Беца во время распространяющейся депрессии является результатом действия ГАМК [553]. Сочетание внутриклеточных отведений биопотенциалов нейронов коры с микроионофоретическим введением ГАМК показало, что ГАМК способствует увеличению проводимости ионов хлора через мембрану нервных клеток и отрицательному сдвигу мембранного потенциала [268, 404, 425—427].

Обонятельная луковица

ГАМК (20 нА) подавляла вызванную активность митральных клеток обонятельной луковицы кошек [284, 491] при антидромном возбуждении стимулами (1—2 мс) латерального обонятельного тракта или ортодромной активации (длительность 8—12 мс) обонятельной слизистой оболочки. ГАМК также подавляла вызванную активность митральных клеток кролика при стимуляции обонятельных нервов и латерального обонятельного тракта [512]. По всей вероятности, импульсы из митральных клеток активируют синапсы, которые деполяризуют дендриты клеток-зерен. В свою очередь, при этом раздражаются синапсы, осуществляющие торможение митральных клеток за счет освобождения ГАМК из клеток-зерен.

Таламус

Стимуляция лучевого, срединного и локтевого нервов передних конечностей и большеберцового и малоберцового нервов задних конечностей кошки вызывала внутриклеточные потенциалы в нейронах из центральных окончаний в таламо-кортикальном реле. ГАМК (10 нА) оказывала отчетливое депрессивное действие на уровне этого синаптического реле [269]. Тормозный эффект ГАМК проявлялся также на вставочных нейронах таламуса и нейронах дорсального бокового коленчатого ядра кошки [225]. Вероятно, ГАМК является тормозным медиатором, который освобождается в окончаниях вставочных нейронов таламуса, возбуждаемых импульсами аксонных коллатералей таламо-кортикального реле и наружного коленчатого тела. ГАМК (30 нА) подавляла активность релейных клеток наружного коленчатого

тела и коры кошек, вызванную ортодромной и антидромной стимуляцией, и ответ нейронов медиального коленчатого ядра при стимуляции слуховой зоны коры или нижнего бугорка [670, 671].

Микроионофоретическое введение ГАМК четко подавляло вызванную *L*-глутаминовой кислотой биоэлектрическую активность нейронов паравентрикулярного, супраоптического, вентромедиального и латерального гипоталамических ядер мозга различных животных [123, 166, 267, 501, 502, 514, 536].

Клиновидное ядро

Активность нейронов клиновидного ядра кошки, возникающая при раздражении чувствительных клеток тактильной стимуляцией ипсилатеральной передней части конечностей или введением *L*-глутаминовой кислоты, на 50% тормозилась ГАМК (10.2 нА) [406—409]. ГАМК (75 нА) также подавляла через 2 мин после ее аппликации вызванную активность нейронов клиновидного ядра мозга кошки, обусловленную стимуляцией периферических нервов (лучевого, срединного, локтевого) и чувствительных рецепторов [235]. Исследование эффекта ГАМК (40—200 нА) на постсинаптическое возбуждение нейронов клиновидного ядра кошки показало, что ее непрерывная перфузия в течение 10 мин полностью тормозила синаптический перенос через клиновидное ядро [301]. Пресинаптическое торможение, вызванное в нейронах клиновидного ядра крысы посредством условного стимула, углублялось аппликацией ГАМК (10^{-2} М), которая увеличивала возбудимость афферентных окончаний локтевого нерва в этом ядре [238].

По-видимому, проявление тормозных процессов в клиновидном ядре обусловлено не только последовательностью взаимодействия приходящих импульсов, но и взаимодействием ГАМК как медиатора торможения с рецепторами постсинаптической мембраны.

Лимбическая система

Введение ГАМК (1 М) в миндалину макак резусов вызывало депрессию спонтанной биоэлектрической активности нервных образований гиппокампа и миндалевидного комплекса [258]. ГАМК (20 нА) также подавляла спонтанную и вызванную *L*-глутаминовой кислотой (10 нА) активность нейронов гипоталамуса крысы [635] и активность корзинчатых клеток пирамидных нейронов гиппокампа кошки, вызванную стимуляцией фимбрии [213].

Спонтанная активность нервных клеток медиального и латерального ядер перегородки крыс исчезала одновременно с введением ГАМК (20—100 нА) в течение 10—20 с и возобновлялась с прекращением ее электрофореза [603]. Потенциалы 62 пирамидных клеток зон CA_1 и CA_3 гиппокампа крысы подавлялись электрофоретическим введением молярного раствора ГАМК [602].

Импульсация нейронов латерального и медиального ядер перегородки угнеталась вплоть до полного торможения разрядов в течение уже первых трех секунд после введения ГАМК (30 нА) [493]. По всей вероятности, тормозные вставочные нейроны, коллатерали которых в медиальном ядре возбуждаются прямо из фимбрии, находятся внутри перегородки. Возвратные же коллатерали нейронов латерального ядра включены в механизмы обратной связи.

Базальные ганглии

Биоэлектрическая активность нейронов черной субстанции мозга кошки тормозится стимуляцией хвостатого ядра или действием ГАМК. При ионофоретическом введении ГАМК (2 нА) активность была подавлена у 27 нейронов черной субстанции [287]. Аппликация ГАМК (5—50 нА) угнетала стабильные потенциалы с амплитудой в 1 мВ нейронов этой структуры в мозге крыс [202, 203]. Сильное тормозящее действие ГАМК (93 нА) оказывала на нейроны энтопедункулярного ядра (гомолога внутреннего сегмента бледного шара) [528]. Фокальные потенциалы нейронов хвостатого ядра кроликов, вызванные стимуляцией медиального таламуса, подавлялись ГАМК (80 нА). Аппликация ГАМК также блокировала облегчающее действие *L*-глутаминовой кислоты с развитием полей фокальных потенциалов, проявляющихся в виде типичных ответов из трех компонентов [336]. ГАМК (60 нА) уменьшала амплитуду возбуждающего (ВПСП) и тормозящего (ТПСП) постсинаптических потенциалов нейронов хвостатого ядра крыс, вызванных стимуляцией коры и бледного шара. При этом возникала гиперполяризация нервных клеток и уменьшалось сопротивление их мембран [143]. Действие ГАМК (52 нА) на нейроны красного ядра кошек связано с блокадой соматодендритного компонента антидромного пика и уменьшением амплитуды спайка первичного сегмента [99]. Уменьшение амплитуды фокальных потенциалов нейронов красного ядра сопровождалось гиперполяризацией мембраны и увеличением ее проводимости.

Мозжечок

Сравнительно большой размер ряда нервных клеток ядра Дейтерса, расположенного в продолговатом мозге, и установление их прямой тормозной иннервации из коры мозжечка [274, 365] послужили основанием для проведения внутриклеточных исследований процессов торможения в этих нервных образованиях. Единственный нейронный путь из коры мозжечка идет по аксонам клеток Пуркинье, которые оказывают тормозное действие на нейроны ядра Дейтерса и внутримозжечковых ядер. В работах японских исследователей было показано подавление

ГАМК (15 нА) потенциалов ядра Дейтерса, вызванных антидромной стимуляцией вестибуло-спинального тракта, с гиперполяризующим действием ГАМК и увеличением проводимости мембраны нейронов ядра Дейтерса [524, 527]. Электрофоретическое введение ГАМК (35 нА) уменьшало амплитуду и частоту потенциалов нейронов ядра Дейтерса, которые регистрировали у наркотизированных кошек [211]. ГАМК, вероятно, освобождается в синапсах клеток Пуркинье, оканчивающихся на нейронах ядра Дейтерса, при торможении этих нейронов, вызванном раздражением червя мозжечка или ипсилатерального вестибуло-спинального тракта. Аппликация ГАМК (10—35 нА) на поверхность нейронов ядра Дейтерса у наркотизированных кошек через многоканальный электрод вызывала гиперполяризацию мембраны, величина которой находилась в прямой зависимости от электрофоретического тока. ГАМК увеличивала ионную проводимость мембраны и подавляла постсинаптические потенциалы [170—172]. Исследование влияния электрофоретической аппликации ГАМК (1—30 нА) на активность клеток Пуркинье, регистрируемую в черве передней доли мозжечка кошек, показало резкое подавление фоновой биоэлектрической активности и антидромных ответов. Эффект развивался быстро и столь же быстро исчезал после прекращения пропуска тока [398]. Активность клеток Пуркинье, вызванная *L*-глутаминовой кислотой (4—30 нА), и нейронов коры мозжечка, обусловленная действием *L*-глутаминовой кислоты (35—100 нА) или ацетилхолином (25—75 нА), подавлялась электрофоретическим введением соответствующей дозы ГАМК [235, 398].

Ретикулярная формация

ГАМК (10—40 нА) оказывала отчетливое депрессивное действие на субтентальную ретикулярную формацию мозга кошек, подавляя потенциалы действия нейронов верхнего бугорка и крыши, вызываемых стимуляцией или воздействием *L*-глутаминовой кислоты (10—40 нА) [649]. В опытах на децеребрированных кошках с перерезкой ствола мозга на уровне нижнего бугорка ГАМК (40—60 нА) подавляла спонтанную и вызванную действием *DL*-гомоцистеина (10 нА) активность нейронов вентрокаудальной зоны медиальной ретикулярной формации продолговатого мозга. ГАМК также заметно тормозила вызванную активность ретикулярного гигантоклеточного ядра в результате ортодромной и антидромной стимуляции ретикулярной формации варолиевого моста [353, 672]. У кошек электрофоретическое введение ГАМК (30 нА) вызывало гиперполяризацию и увеличение ионной проводимости мембраны ретикулярных нейронов продолговатого мозга, которые возбуждались антидромной стимуляцией вентролатеральной области спинного мозга, где располагаются ретикулярные аксоны [674].

СПИННОЙ МОЗГ

ГАМК (50—400 мкг/кг, в/в; 25—300 мкг/кг, в/а) вызывала деполяризацию потенциалов крестцовых, поясничных и каудальных ганглиев задних корешков спинного мозга кошек [257]. Большие дозы ГАМК (100 мг/кг, в/в), введенные кошкам, вызывали деполяризацию мотонейронов задних корешков, свидетельствуя о первичном эффекте ГАМК на нейроны спинного мозга [454].

Микроинъекция ГАМК ($1.3 \cdot 10^{-2}$ М) в задние рога серого вещества спинного мозга кошки оказывала депрессивное действие на моносинаптические рефлексy, связанные с функциональной деятельностью нервных волокон, иннервирующих мышцы-разгибатели и мышцы-сгибатели. При этом возникала также депрессия полисинаптических рефлексов, обусловленных стимуляцией волокон, иннервирующих кожу. Инъекция ГАМК в передние рога вызывала подавление всех моно- и полисинаптических рефлексов [187]. ГАМК (5—10 нА) подавляла спонтанную активность клеток Реншоу кошек и оказывала гиперполяризующее тормозное действие на мотонейроны спинного мозга, обуславливая развитие пресинаптического торможения [218]. Общий эффект ионофоретически примененной ГАМК на нейроны ганглиев задних корешков крысы представлял собой обратимый деполяризующий сдвиг мембранного потенциала со снижением резистентности мембраны [286].

Таким образом, исследование действия ГАМК, введенной в межклеточную жидкость, окружающую нейроны различных структур ЦНС, показало отчетливое сходство ее эффекта с синаптическим торможением. ГАМК оказывала значительное гиперполяризующее действие на мембрану нейронов, сопротивление которой резко снижалось, и вызывала сдвиги мембранного потенциала, имитируя его изменение в том же направлении, в каком он обычно меняется при развитии ТПСН в течение синаптического торможения.

АНТАГОНИЗМ С ВЕЩЕСТВЫМ
ОБЛАДАЮЩИМИ СПЕЦИФИЧЕ-
СКИМ ДЕЙСТВИЕМ

Одним из критериев необходимости антагонистических веществ, которые мешают либо посредством воздействия и утилизации, либо конкуренции клеточной мембраны. Антагонизм биоэлектрическую активность считают три основные группы: блокаторы (ББК) и

Пикротоксин

Пикротоксин пред-
пикротоксиновая (рис. 4) и
растений семейства мениспе-
чество этой смеси пикроток-
большой фармакологической
тиком [377, 558]. Структур-
группы являются также пик-
из зрелых плодов вечнозелен-
был найден в ягодах местного
Зеландии [282, 290, 471].

В первых работах
показать его ани-
фрагмента Р.

В первых работах с показателем его антагонистического действия ГАМК на нейронах дофаминовых при действии нейротропных веществ было показано, что в дальнейшем году работами являлись [282, 290, 471].

АНТАГОНИЗМ С ВЕЩЕСТВАМИ, ОБЛАДАЮЩИМИ СПЕЦИФИЧЕСКИМ ПОСТСИНАПТИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ

Одним из критериев вещества-медиатора является необходимость антагонистических отношений с фармакологическими веществами, которые мешают проявлению эффекта медиатора либо посредством воздействия на ферментные системы его синтеза и утилизации, либо конкуренцией за рецепторные участки синаптической мембраны. Антагонистами тормозного действия ГАМК на биоэлектрическую активность нервных структур млекопитающих считают три основные группы химических соединений: пикротоксин, бикуккуллин (БКК) и пенициллин.

Пикротоксин

Пикротоксин представляет собой эквимольную смесь пикротоксинина (рис. 4) и пикротина, которую выделяют из растений семейства мениспермум (*Menispermaceae*). Активное вещество этой смеси пикротоксинин обладает примерно в 50 раз большей фармакологической активностью по сравнению с пикротином [377, 558]. Структурно-родственными соединениями этой группы являются также шикимин и тутин. Первый был выделен из зрелых плодов вечнозеленого дерева *Shikimi* [388, 389]. Тутин был найден в ягодах местной кориарии *Coriaria arborea* в Новой Зеландии [282, 290, 471].

В первых работах с применением пикротоксина не удалось показать его антагонистическое действие в отношении тормозного эффекта ГАМК на нейронах спинного мозга [223] и коры больших полушарий [425]. Впервые снятие эффекта ГАМК в ЦНС позвоночных при действии пикротоксина было обнаружено в исследованиях активности нейронов клиновидного ядра кошки [301]. В дальнейшем было подтверждено, что его аппликация (10^{-3} М) к клиновидному ядру крысы оказала блокирующее действие на пресинаптическое торможение, вызванное стимуляцией ипсилатеральной передней лапы [237].

В последние годы работами многих авторов отчетливо установлено, что пикротоксин является антагонистом действия ГАМК в различных нервных структурах ЦНС: ядре Дейтерса [172, 527], мотонейронах спинного мозга [278], обонятельной луковице

[512], клиновидном [406—409] и подъязычном ядрах [173], автономном [254] и чувствительном ганглиях [255, 257].

Пикротоксин также блокировал вызванное нервной стимуляцией торможение в клиновидном ядре [406, 407], в ядре Дейтерса [256], в спинном мозге [401], в нейронах вестибуло-окулярного тракта [339], в мозжечке [149, 150], черной субстанции [560] и в нейронах слухового ядра [701].

Введение пикротоксина (1 мг/кг, в/в) вызывало блокаду торможения корзинчатых клеток и клеток Гольджи коры мозжечка кошек, обусловленного антидромной активацией клеток Пуркинье [149, 150]. Клетки Пуркинье оказывали тормозное действие и подавляли разряды вставочных нейронов мозжечка ко-

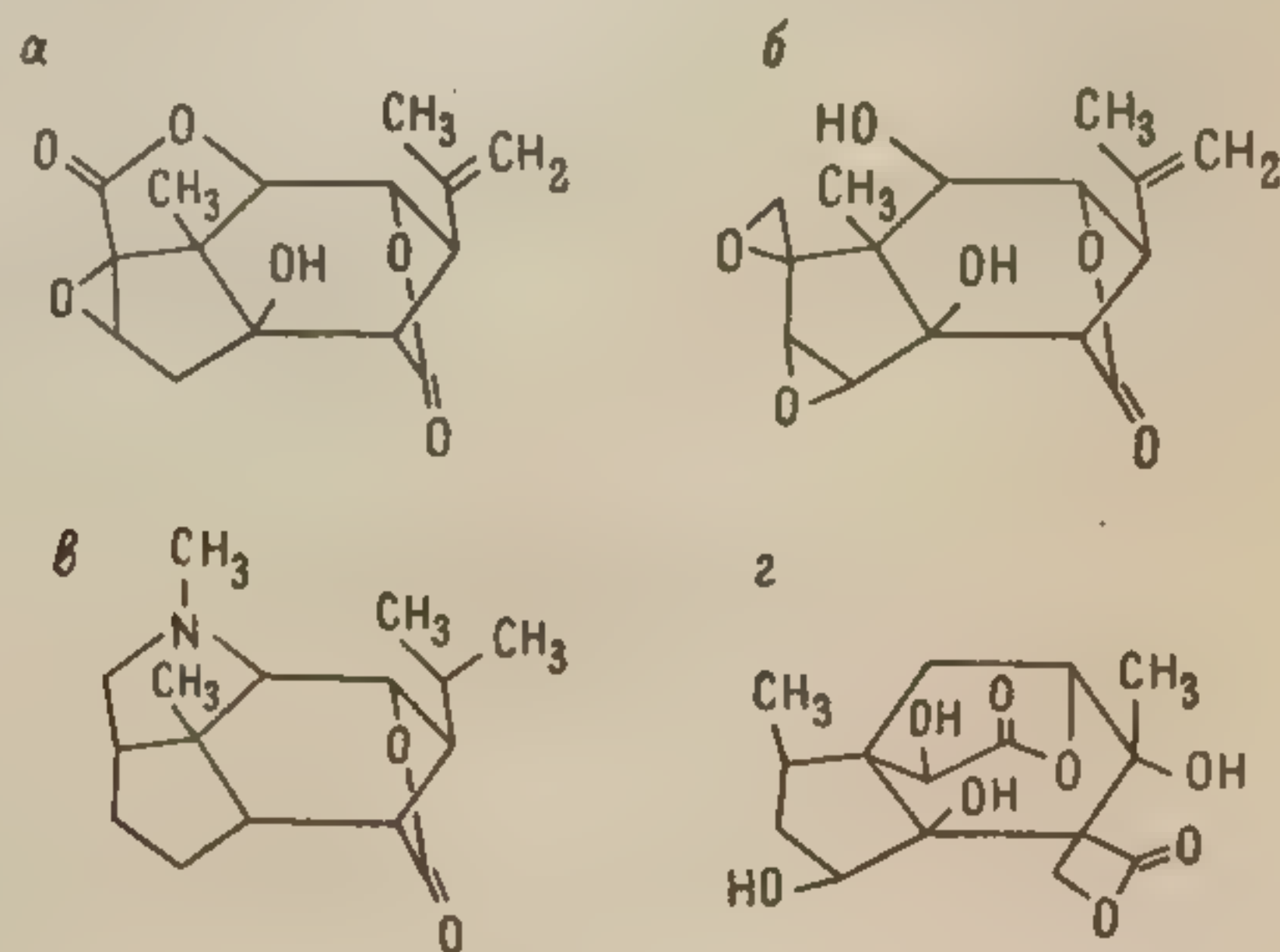
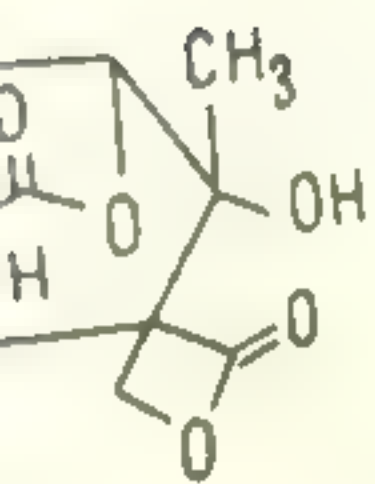
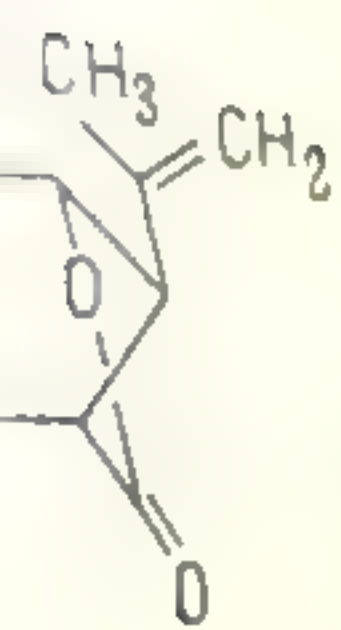


Рис. 4. Структурные формулы пикротоксина (а), тутина (б), девдробина (в) и шикимины (г).

шек, способствуя проявлению моносинаптических ТПСР в результате стимуляции периферических (седалищного и лучевого) нервов или синаптического действия ГАМК (1 М). Пикротоксин (1.5—3 мг/кг, в/в) снимал этот эффект торможения вставочных нейронов [397]. Исследование тормозных путей в спинном мозге, идущих через клетки Реншоу, показало подавление пикротоксином (1 мг/кг, в/в) торможения этих клеток с появлением высокочастотных разрядов [554]. На децеребрированных кошках показаны взаимоотношения между ионофоретически введенными ГАМК и пикротоксином на спонтанную активность вставочных нейронов спинного мозга и на вызванную их активность при стимуляции нерва ахиллова сухожилия [278].

Биоэлектрическая активность нейронов коры больших полушарий кошек на глубине 0.2—2 мм подавлялась ГАМК (5 нА), тормозный эффект которой снимался пикротоксином (50—75 нА) [340, 342]. Торможение митральных клеток обонятельной луковицы кроликов, вызванное электрофоретическим введением ГАМК (5 нА), также снималось действием пикротоксина (80—200 нА;

рах [173], авт.
257].
первой стимуля-
в ядре Дейтерес
було-окулярног
станции [560] и
вало блокаду тор-
ни коры мозжечка
ней клеток Пур-
ни тормозное дей-
ронов мозжечка ко-



пикротоксина
шикимина (2).

ческих ТПСР в резуль-
ного и лучевого) нерве
) Пикротоксин (1.5-
ия вставочных нейронов
спинном мозге, идущих
с появлением пикротоксина
рованных кошках после
чески введенными ГАМК
сть вставочных нейронов
ивность при стимуляции
нов коры больших полу-
давалась ГАМК (5 в/в)
пикротоксином (50-75 мА)
еток обонятельной лукови-
ическим введенным ГАМК
пикротоксина (80-200 мА)

4 мг/кг, в/в) [512]. Депрессия активности нейронов черной субстанции, возникающая при стимуляции хвостатого ядра или воздействии ГАМК (50 нА), снималась введением пикротоксина (2.5 мг/кг, в/в или 40 нА). Полная блокада тормозного эффекта ГАМК происходила в течение 2—3 мин после применения пикротоксина. Для снятия тормозного действия, вызванного стимуляцией хвостатого ядра, требовалось от 3 до 10 мин [201, 560].

У спинальных кошек (перерезка на уровне C_1) пикротоксин (3 мг/кг⁻¹) подавлял активность афферентных окончаний икроножной мышцы, вызванную раздражением электрическим током (1—10 мкА; 0.2 мс), что свидетельствует о наличии гамкергических нейронов в пресинаптических тормозных путях [452, 453]. Деполяризация мембраны чувствительных нейронов кошки, вызванная ГАМК (2.5—300 мкг/кг, в/а или 50—400 мг/кг, в/в), уменьшалась введением пикротоксина (300—500 мкг/кг, в/а; 1—2 мг/кг, в/в) [257].

Центральное действие шикимина и тутина, структурно-родственных с пикротоксином, было исследовано на тормозных вставочных нейронах спинного мозга кошек. Шикимин (1.5 мг/кг, в/в) оказывал слабое действие на торможение этих нейронов, моносинаптически активируемых стимулами, приложенными к нерву *m. biceps-semitendinosus*, но значительно уменьшал латентный период и длительность торможения моносинаптического рефлекса *m. gastrocnemius*. Тутин (1.5—3 мг/кг, в/в) уменьшал моносинаптический пиковый потенциал, отводимый от заднего корешка в результате афферентного торможения от *m. biceps-semitendinosus*. Введение тутина (10 нА) уменьшало только эффект торможения ГАМК (15 нА), а не глицина (20 нА) спонтанной активности вставочных нейронов заднего корешка. Однако увеличение тока для введения тутина (20 нА) почти полностью снимало депрессивное действие ГАМК и значительно уменьшало тормозное воздействие глицина [210]. На основании этого тутин рассматривают как неспецифический антагонист ГАМК, взаимодействующий с ее рецепторами [521].

Бикукуллин

Алкалоид БКК (фталидизохинолин) был открыт в 1932 г. [469, 470, 634] и выделен из растений (*Dicentra cucullaria*, *Corydalis sempervirens*, *Adlumia fungosa*) семейства дымяковых (*Fumariaceae*), близкого к семейству маковых. Судорожные свойства БКК (0.2 мг/кг, в/в) впервые были показаны на кролике [706].

Среди алкалоидов, сходных по химическому строению с БКК и стрихнином (рис. 5), для испытания их эффекта на спинальных нейронах были взяты лаудозин [497] и гельземин [191, 198, 465]. Дендробин, встречающийся в декоративной орхидее (*Dendrobium nobile*) и составляющий активный компонент китайского препарата лечебной травы (Чин Ши-ху), был выбран из-за струк-

турного сходства с пикротоксином [189, 363, 558]. Эти алкалоиды уменьшали тормозное действие глицина на мотонейроны спинного мозга, но не влияли на депрессивный эффект ГАМК. Они также снижали ТПСР мотонейронов, возникающие при раздражении *m. biceps-semitendinosus* и *m. quadriceps*, хотя и при больших дозах их применения (2.5—4 мг/кг) по сравнению с эффектом стрихнина [215, 217]. По всей вероятности, эффекты лауднозина, дендробина и гелземина на мотонейроны спинного мозга в большей степени соответствуют таковым стрихнина, чем БКК.

Куртис [212] предположил, что БКК является специфическим антагонистом ГАМК во всех отделах ЦНС млекопитающих. Ряд

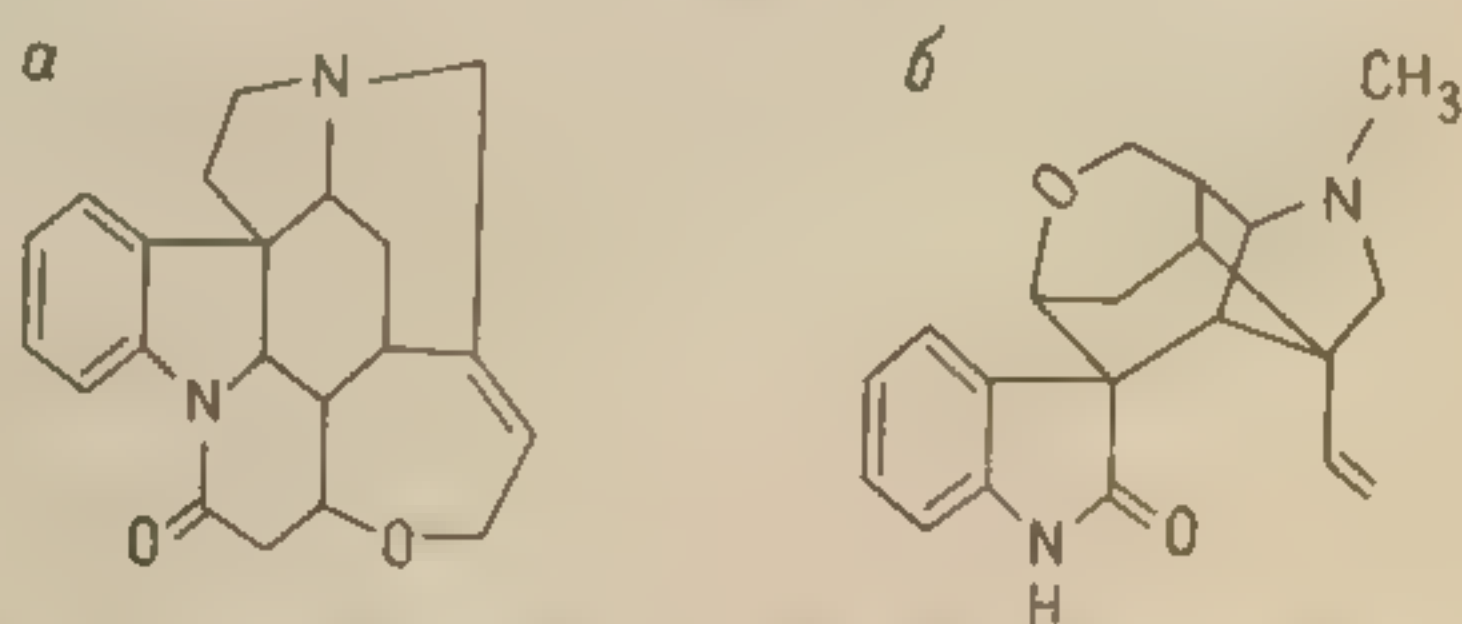


Рис. 5. Структурные формулы стрихнина (а) и гелземина (б).

последующих работ подтвердил, что БКК специфически блокирует торможение, вызванное раздражением тормозных структур или действием ГАМК, но не глицином, в нейронах мозжечка, спинного мозга и ствола мозга [149, 214, 215, 219, 406—409, 491, 492, 512, 673].

Таламус. БКК (130—400 нА) ликвидировал торможение нейронов вентробазального комплекса таламуса кошек, обусловленное антидромным раздражением соматосенсорной коры [225]. БКК (0.2—0.4 мг/кг, в/в или 150 нА) является также активным антагонистом ГАМК в постсинаптическом торможении нейронов таламо-кортикального реле. Как возвратное, так и афферентное торможение таламо-кортикальных релейных нейронов в вентробазальном комплексе ослаблялось под влиянием БКК [215, 225]. Депрессивное действие ГАМК (10 нА) на релейные клетки таламуса и ТПСР его центральных нейронов, возникающие при стимуляции малоберцового нерва, значительно подавлялись при введении БКК [269].

Наружное коленчатое тело. БКК (200—260 нА) подавлял постсинаптическое тормозное влияние ГАМК (22 нА) в наружном коленчатом теле кошек и блокировал ТПСР его нейронов, вызванные антидромной (раздражение ипсилатеральной зрительной коры) и ортодромной (раздражение контралатерального зрительного нерва) стимуляцией [225].

Клиновидное ядро. БКК (112—196 нА; 0.5—1 мг/кг, в/в) ликвидировал тормозное действие ГАМК (12—56 нА) и тормоз-

ных клетках клиновидного ядра анестезированных кошек и нарушал взаимодействие ГАМК с ее рецептором постсинаптической мембраны [121, 406—409].

Гиппокамп. БКК (200 нА) подавлял ТПСИ пирамидных клеток гиппокампа кошек на глубине 0.2—0.6 мм от его поверхности, вызванные раздражением бахромки, которое антидромно активировало эти клетки через их аксоны. БКК (80—200 нА) снимал также тормозное действие ГАМК (20 нА) на корзинчатые клетки гиппокампа, которые являются тормозными клетками, обуславливающими возникновение ТПСИ пирамидных клеток [214, 220].

Обонятельная луковица. Активность митральных клеток обонятельной луковицы кошек тормозилась электрофоретическим введением ГАМК (20 нА). БКК (0.1—0.6 мг/кг, в/в) ликвидировал тормозное действие ГАМК [284]. БКК (80—150 нА) также снимал постсинаптическое торможение митральных клеток кроликов, вызванное ГАМК (40 нА) [512]. Клетки-зерна, лежащие в глубине обонятельной луковицы, являются тормозными вставочными нейронами, которые активируются митральными клетками с освобождением медиатора торможения ГАМК.

Кора больших полушарий. БКК (50—150 нА) снимал торможение пирамидных клеток [212, 213, 215, 219] и нейронов сильвиевой борозды коры больших полушарий кошек [340, 650], вызванное действием ГАМК (10—20 нА). В течение 2—15 мин БКК (20—160 нА) блокировал тормозный эффект ГАМК (2—40 нА) у 62 нейронов поля 17 зрительной коры кошек [618, 619]. Однако ряд авторов [148, 304] не смогли показать эффективное и специфическое действие БКК на торможение нейронов коры, вызванное ГАМК, и на процесс торможения в коре больших полушарий. Отсутствие четкого антагонизма между действием ГАМК (7—28 нА) и БКК (25—70 нА) на нейроны коры кошек стало основанием для сомнения в целесообразности применения БКК для установления медиаторной роли ГАМК в корковых структурах больших полушарий [313]. Куртис и Феликс [219] также отмечали довольно слабый эффект БКК на кору и высказали мнение о низкой специфичности БКК на действие ГАМК и на процессы торможения в нейронах коры больших полушарий. В связи с этим было высказано предположение, что имеется два типа рецепторов ГАМК, из которых только один сравнительно легко и специфично блокируется пикротоксином и БКК [421, 422].

В ряде работ [341, 343, 650] было показано, что БКК (50—150 нА) не только антагонизирует с депрессивным действием ГАМК на нейроны коры больших полушарий, но и потенцирует ее эффект. Усиление тормозного эффекта ГАМК ионофоретическим введением БКК было обнаружено в 20 нервных клетках коры большого мозга кошек, а антагонизм между этими веществами был показан в 31 нервной клетке. В опытах *in vitro* БКК (10^{-14} М) не оказывал заметного влияния на активность ГДК и ГАМК-Т серого

вещества головного мозга крыс и не изменял содержания ГАМК в мозге, подтверждая положение, что местом конкурентных взаимоотношений между ГАМК и БКК служат постсинаптические рецепторы [132]. БКК (0.14 мМ) не оказывал эффекта на процесс связывания ГАМК-Н³ срезами коры большого мозга крысы [650].

Таким образом, рецепторы ГАМК отличаются по своей чувствительности к действию БКК. В коре больших полушарий эти рецепторы менее всего чувствительны к его действию. По-видимому, БКК не может быть использован с успехом для идентификации синапсов ГАМК или установления ее физиологической роли в коре больших полушарий, тем более что точный механизм действия БКК на нервные структуры млекопитающих пока неизвестен.

Ретикулярная формация. БКК (30—150 нА) обратимо уменьшал примерно на $\frac{1}{3}$ депрессивное действие ГАМК (20 нА) в 19 из 30 нейронов ретикулярной формации кошек. Полное восстановление тормозного эффекта ГАМК происходило спустя 30 с после прекращения ионофореза БКК [673]. ГАМК подавляла активность нейронов вентрокаудальной области ретикулярной формации продолговатого мозга у децеребрированных кошек. Глицин сильнее, чем ГАМК, подавлял антидромные ответы нейронов ретикуло-спинального и рубро-спинального трактов. БКК снимал только депрессивное действие ГАМК, которое не устранялось стрихнином [672].

Периферические ганглии. БКК (100—300 мкг, в/а) блокировал деполяризующее действие ГАМК (1—25 мкг, в/а) на нейроны чувствительного ганглия блуждающего нерва [255]. Депрессивное действие ГАМК (0.5—20 мкг, в/а) в верхнем шейном ганглии кошки снималось БКК (50—200 мкг, в/а) посредством вмешательства в механизмы транспорта ионов, лежащие в основе эффектов ГАМК, или блокады взаимодействия ГАМК с ее рецепторами [256].

Мозжечок. Аксоны клеток Пуркинье оказывают прямое тормозное действие на ядра Дейтерса. БКК (40—150 нА) блокировал торможение нейронов ядер Дейтерса кошек, вызванное ГАМК (8 нА) [215]. Тормозные синапсы клеток Пуркинье, активированные ГАМК (5—8 нА), также подавлялись БКК (0.2 мг/кг, в/в; 50—150 нА) [211, 215, 219].

В коре мозжечка кошек БКК (0.2 мг/кг, в/в) снимал торможение корзинчатых клеток и клеток Гольджи [149], а при ионофоретическом введении (100 нА) блокировал эффект депрессии ГАМК (1 М) вставочных нейронов. Моносинаптические ТПСР этих нейронов, возникающие в результате активации клеток Пуркинье при стимуляции седалищного и лучевого нервов, также обратимо снимались или значительно уменьшались ионофоретическим введением БКК [397].

Спинальный мозг. ТПСР, генерируемые в мотонейронах импульсацией коллатералей моторных аксонов, обусловлены активностью

клеток Реншоу. БКК (0.3—0.5 мг/кг, в/в; 40 нА) уменьшал угнетение клеток Реншоу, вызванное ГАМК (8 нА) [211, 212, 214]. У кошек, наркотизированных пентобарбиталом, микроионофоретически введенный БКК (30—35 нА) избирательно устранял тормозный эффект ГАМК (5 нА) на импульсную активность клеток Реншоу из 7-го поясничного сегмента спинного мозга [224]. БКК (0.25—0.5 мг/кг, в/в) уменьшал длительное торможение мотонейронов, вызванное стимуляцией нерва *m. biceps-semitendinosus*, а также полностью подавлял пресинаптическое торможение моносинаптических потенциалов задних корешков спинного мозга и рефлексы, обусловленные раздражением мышечных и кожных афферентных волокон [218, 354, 355]. БКК блокировал также пресинаптическое торможение в тормозных синапсах вентрального спино-мозжечкового тракта на путях реципрокной иннервации экстензора (*m. quadriceps*) и флексоров (*m. biceps-semitendinosus*) голени у децеребрированных кошек [355].

Антагонистическое действие БКК (2 мг/кг, в/в) на сегментарном уровне дорсального спино-мозжечкового тракта кошек в отношении устранения пресинаптического торможения, обусловленного участием ГАМК, было выражено более отчетливо, чем действие пикротоксина [140]. БКК (20—200 нА) уменьшал торможение, вызванное ГАМК (5 нА) в нейронах спинного мозга, в 4 раза более эффективно, чем пикротоксин [214].

Исследование пресинаптического торможения и первичных афферентных волокон спинальных кошек показало, что БКК (2.5 мг/кг) подавляет положительный потенциал задних корешков и первичную афферентную гиперполяризацию, связанную с участием ГАМК [454]. Деполяризация ганглиев задних корешков у кошек, вызванная ГАМК (50—400 мкг/кг, в/в; 2.5—300 мкг/кг, в/а), уменьшалась или полностью снималась введением БКК (200—400 мкг/кг, в/а; 0.5—2 мг, в/в) [257]. Предварительное введение БКК (4 мг/кг, в/в) препятствовало развитию деполяризации в нейронах задних корешков спинного мозга кошек, возникавшей при инъекции большой дозы ГАМК (100 мг/кг, в/в) [450]. Инъекция БКК (0.2—1 мг/кг⁻¹) вызывала уменьшение отрицательного потенциала заднего корешка спинного мозга у децеребрированных и спинальных (перерезка на уровне C₁) кошек. При увеличении дозы БКК (2.5 мг/кг⁻¹) подавлялся также и положительный потенциал, который восстанавливался в течение 30—35 мин, в то время как для восстановления отрицательного потенциала задних корешков спинного мозга требовалось более двух часов. По-видимому, специфичность действия низких доз БКК на отрицательный потенциал проявляется блокадой ГАМК синапсов, участвующих в первичной афферентной деполяризации [453, 454].

Подавление активности афферентных окончаний икроножной мышцы у спинальных кошек БКК (2.5 мг/кг, в/в), по всей вероятности, является подтверждением участия синапсов гамкер-

гических путей и пресинаптическом торможении [452]. Ответы клеток Реншоу на антидромные разряды в передних корешках L_7 или L_6 кошки не изменялись при воздействии БКК (0.2—0.75 мг/кг, в/в; 50—150 нА), но уменьшались пикротоксином (1—2 мг/кг, в/в) [554]. Подобное отсутствие эффекта БКК пока объяснить трудно, но позволяет предполагать, что торможение клеток Реншоу не связано с освобождением ГАМК.

Производные бикикуллина

В настоящее время испытаны 7 производных БКК (рис. 6) для изучения их взаимодействия с рецепторами ГАМК и ЦНС млекопитающих. Ионотропическое введение анестезированным кошкам метилового эфира бикикулина и корлумина показало снижение чувствительности вставочных нейронов и клеток Реншоу спинного мозга к ГАМК в той же степени, как и при действии БКК. N-метил-биккукуллин снижал тормозный эффект глицина и не влиял на действие ГАМК, подобно стрихнину и лаудонизину.

Синтез БКК-метохлорида и N-метил-БКК связан с образованием четвертичного основания за счет азота и гетероциклическом кольце БКК. Эти соединения в связи с их лучшей растворимостью обнаружили гораздо большую судорожную активность, чем БКК, при их интрацестернальном введении. БКК-метохлорид (10—80 нА) обратимо уменьшал чувствительность нейронов спинного мозга к ГАМК [381, 556].

Исследование оптических изомеров БКК-метохлорида обнаружило, что только его (+) форма проявляла антагонизм в отношении депрессивных эффектов ГАМК и пресинаптического торможения. (+) БКК-метохлорид (10—50 нА) подавлял тормозное действие ГАМК на нейроны коры больших полушарий и клиновидного ядра крыс. Топикальная аппликация (+) БКК-метохлорида (0.5 мМ) к продолговатому мозгу ликвидировала пресинаптическое торможение в клиновидном ядре. (—) БКК-метохлорид (10—100 нА; 4 мМ) не оказывал таких эффектов [197]. По-видимому, физиологическая активность этих соединений обусловлена конфигурацией атомов вокруг асимметрических центров.

БКК и N-метил-БКК не оказывали эффекта на накопление ГАМК- C^{14} в митохондриальной фракции мозга мышей. N-метил-БКК (0.1—0.25 мМ) не тормозил в гомогенатах мозга мышей активность ГДК и при самой высокой концентрации подавлял активность ГАМК-Т только на 5—10%. В опытах *in vitro* было показано, что БКК и N-метил-БКК конкурентно тормозят активность ацетилхолинэстеразы, в связи с чем было высказано предположение [653], что *in vivo* БКК и его производные в большей степени связаны с функцией холинергической системы, а не с системой ГАМК.

Рис. 6. Структура производных БКК: 1 — бикикуллин; 2 — метил-биккукуллин; 3 — метил-биккукуллин-метохлорид; 4 — метил-биккукуллин-метохлорид; 5 — метил-биккукуллин-метохлорид; 6 — метил-биккукуллин-метохлорид; 7 — метил-биккукуллин-метохлорид.

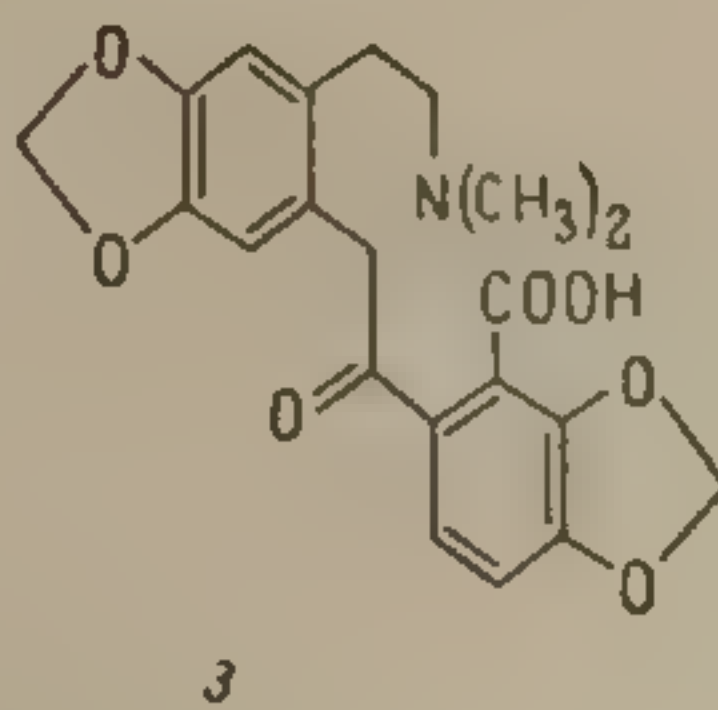
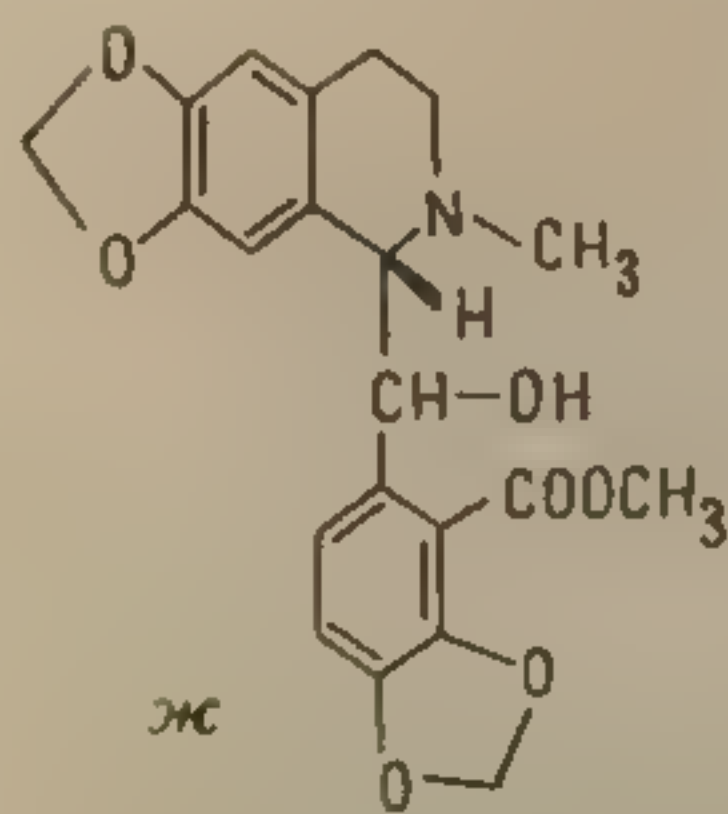
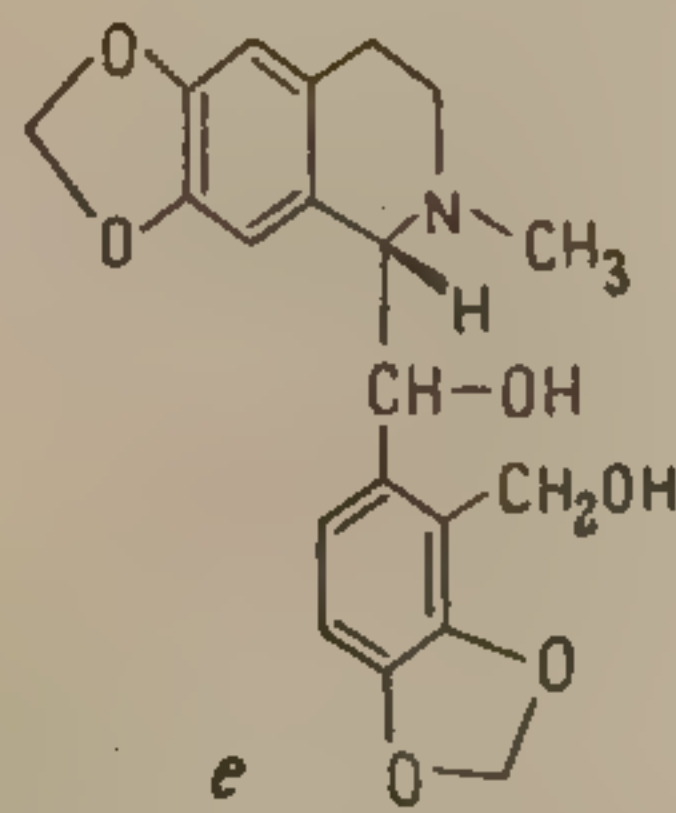
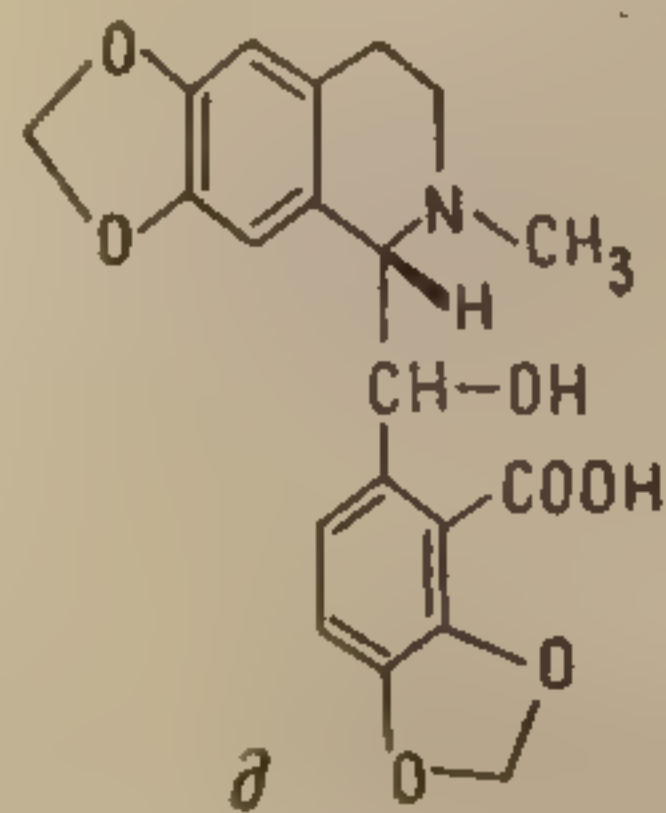
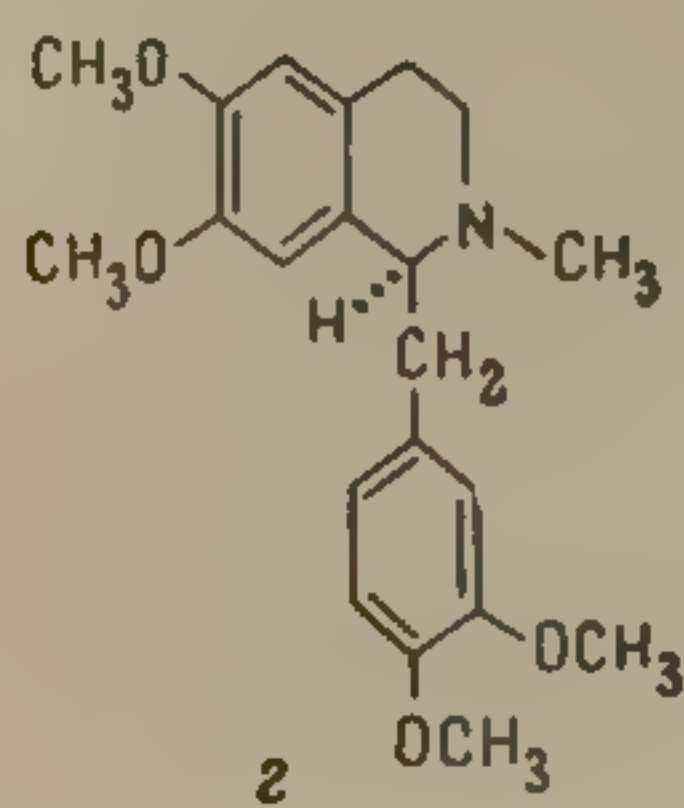
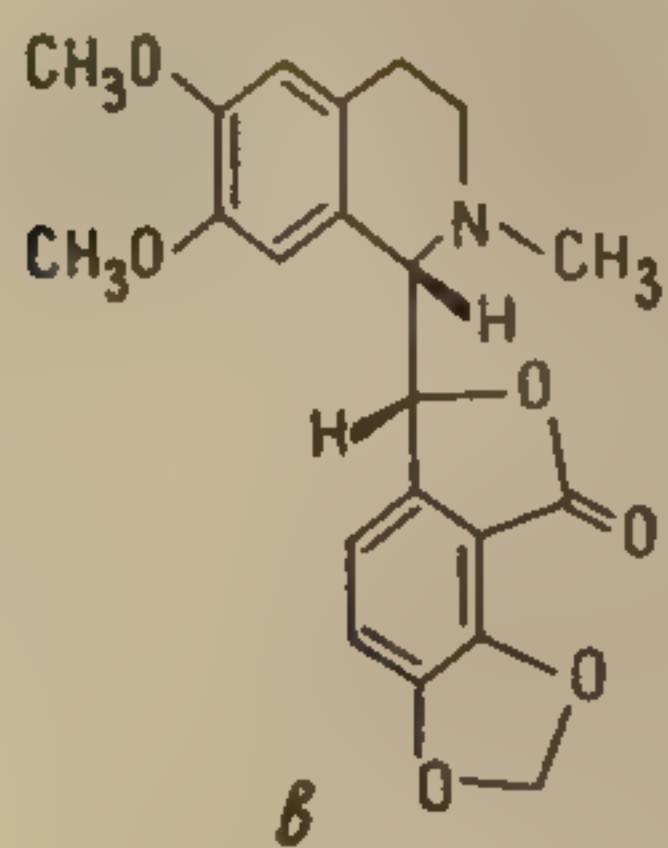
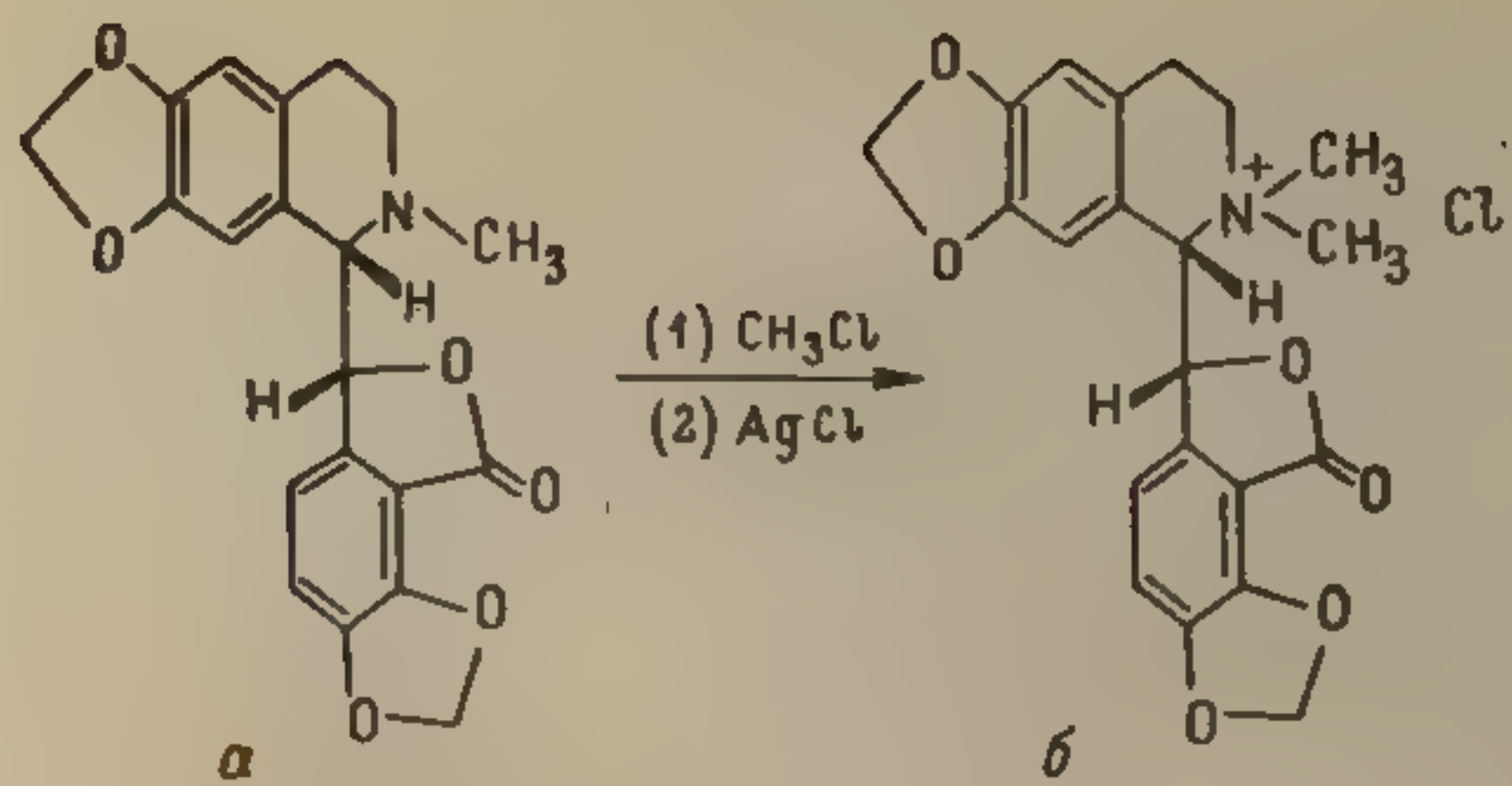


Рис. 6. Структура производных бикукуллина.

а — бикукуллин; б — бикукуллин метохлорид; в — корлумин; г — лаудонозин; д — бикукин; е — бикукуллин диол; ж — метиловый эфир бикукина; з — N-метил-бикукуллин.

Пенициллин

Аппликация пенициллина на кору больших полушарий кошки уменьшала проявление тормозных процессов в ее нейронах [684]. Бензил-пенициллин (рис. 7, а) является специфическим, но менее эффективным антагонистом ГАМК, чем БКК. Бензил-пенициллин (25—200 нА) полностью блокировал тормозное действие ГАМК (10—72 нА) на клетках Реншоу и вставочных нейронах спинного мозга кошек [221, 236]. При возникновении в коре большого мозга кроликов эпилептогенного фокуса за счет

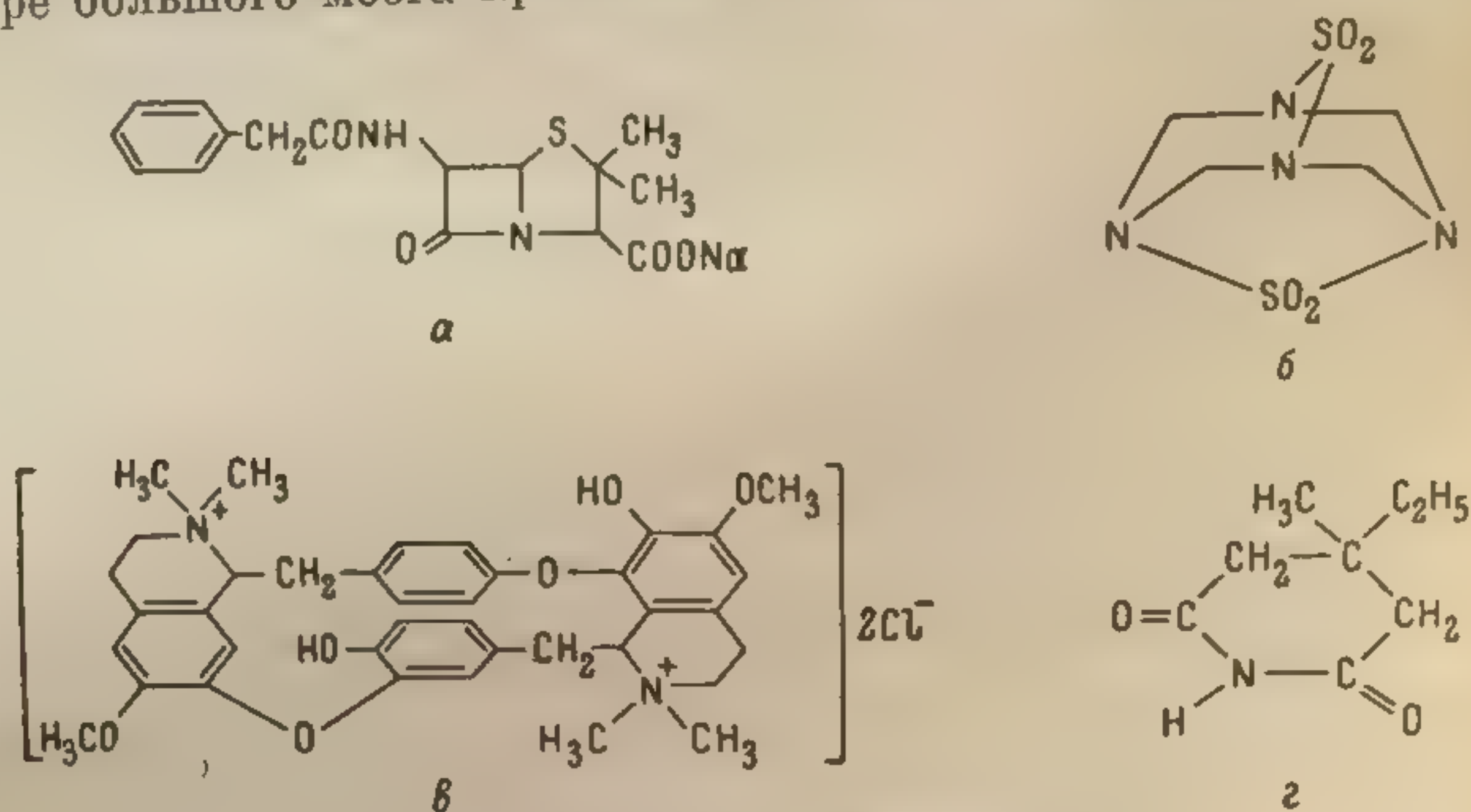


Рис. 7. Структуры антагонистов ГАМК.

а — бензил-пенициллин; б — тетраметилендисульфотетрамин; в — d-тубокурарин;
■ — бемеград.

топикального наложения бензил-пенициллина (6 мг/10 мкл) исчезала эффективность депрессивного действия ГАМК (10—40 нА), которая ранее подавляла спонтанную активность нейронов коры [194]. Таким образом, бензил-пенициллин вызывает изменение чувствительности нервных структур к ГАМК.

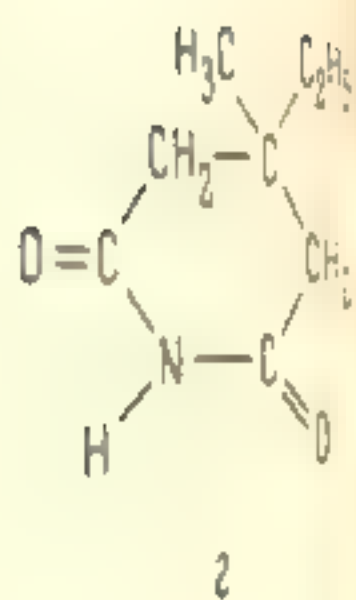
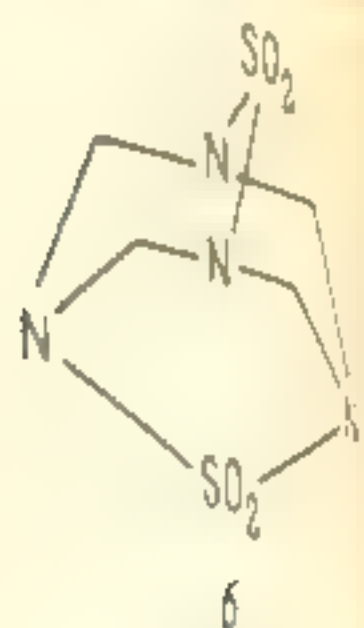
Другими химическими соединениями, которые, подобно пикротоксину и БКК, уменьшают торможение биоэлектрической активности нервных структур, обусловленное действием ГАМК, и поэтому могут быть ее антагонистами, являются тетраметилендисульфотетрамин (рис. 7, б) [163, 226, 624] и дифениламино-этанол [400].

d-Тубокурарин, бис-четвертичное аммониевое основание, производное бис-бензилтетрагидроизохинолина с оптическим расстоянием между ониевыми группами около 15 Å (рис. 7, в), был показан антагонистом тормозного действия ГАМК и глицина на нейронах коры больших полушарий [343, 344]. Сравнение антагонистических свойств d-тубокурарина, БКК метохлорида и стрихнина на торможение клеток Реншоу и вставочных нейронов спинного мозга у анестезированных кошек обнаружило, что БКК-мето-

хлорид и стрихнин подавляли торможение, вызванное ГАМК и глицином, соответственно, в то время как *d*-тубокурарин подавлял тормозные действия обеих этих аминокислот [222].

Производное 2,6-диоксопиперидина бемеград (2-метил-2-этил-глутаримид, рис. 7, з), как и пикротоксин, блокировал деполяризацию пресинаптических окончаний клиновидного ядра и восходящих первичных афферентных волокон хвостатого ядра и тем самым уменьшал пресинаптическое торможение [122]. Однако его действие на тормозные эффекты ГАМК не было испытано.

Пикротоксин, БКК и ряд структурно-сходных соединений довольно специфично проявляют антагонизм к тормозному действию ГАМК в диэнцефальных структурах, стволе мозга, мозжечке, но в коре больших полушарий их воздействие наименее эффективно. Эти вещества блокируют также тормозные синаптические процессы, в которых, по всей вероятности, как медиатор торможения участвует ГАМК.



ИНАКТИВАЦИЯ ТОРМОЗНОГО ДЕЙСТВИЯ ГАМК

Длительность ТПСР, вызванных действием ГАМК, зависит от свойств мембраны нервных клеток, скорости разрушения ГАМК и условий ее диффузии из синаптической щели. Инактивация действия ГАМК достигается ее утилизацией в митохондриях постсинаптической мембраны с участием специфического фермента переаминирования — ГАМК-Т, при этом вновь образуется предшественник ГАМК — молекула глутаминовой кислоты и янтарного полуальдегида (ЯПА), который входит в цикл лимонной кислоты (цикл Кребса). Инактивация действия ГАМК достигается также за счет связывания ее путем адсорбции на мембранах или в нервных окончаниях. Быстрое прекращение действия ГАМК на синаптические процессы свидетельствует о том, что она не накапливается в свободном виде в синаптической щели из-за эффективных механизмов ее удаления и инактивации.

ГАМК-Т — фермент деградации ГАМК

В митохондриях постсинаптической зоны (нейроны, дендриты, нейроглия и эндотелий) представлено около 80% активности ГАМК-Т, а в митохондриях пресинаптической зоны — не более 20% [141]. Подобная локализация ГАМК в митохондриях постсинаптической мембраны способствует процессу ее разрушения после прохождения синаптической щели. Активность ГАМК-Т в мозге крыс в первый день их рождения выявлена только в клетках Пуркинье коры мозжечка, где затем ферментативная активность быстро увеличивается в течение первых 20 дней постнатального развития до уровня взрослого организма. В зубчатом и пробковидном ядрах активность ГАМК-Т также возникала в первые дни жизни и к 15-дневному возрасту достигала уровня взрослого животного. За 20 дней постнатального онтогенеза активность ГАМК-Т в гипоталамусе, в черной субстанции, в слое пирамидных клеток гиппокампа достигала показателя, соответствующего величине ферментативной активности в мозге взрослых крыс. В большинстве отделов головного мозга крыс активность ГАМК-Т в нервных клетках быстро увеличивалась к 10-му дню

развития. В глиальных клетках активность ГАМК-Т возрастала в период между 10-м и 15-м днями постнатального онтогенеза головного мозга крысы [360]. Сравнение свойств ГАМК-Т, локализованной в цитоплазматических митохондриях (нервный перикарион, нейроглия), со свойствами этого фермента в синаптосомах показало, что и расчете на 1 мг белка активность цитоплазматической ГАМК-Т была в 5 раз больше, чем ее активность в синаптосомах. Высокое сродство к ГАМК при pH 7.0 выявлено для цитоплазматической ГАМК-Т с K_m для ГАМК, равной 1.3 мМ. Оптимум же pH для ГАМК-Т в синаптосомах — pH 8.0 и K_m для ГАМК — 2.6 мМ [181]. Таким образом, ГАМК, адсорбированная в перикарионе и глии, быстро разрушается ГАМК-Т. Данная ферментативная реакция является механизмом быстрой инактивации синаптического действия ГАМК. Для реакции переаминирования требуется наличие пиридоксаль-5-фосфата как кофермента и α -кетоглутаровой кислоты как субстрата. Хотя анионные компоненты изоферментов ГАМК-Т обнаружены вне митохондриальной компартментализации, все же основная ферментативная активность ГАМК-Т присуща митохондриям постсинаптических клеток [196, 695]. Активность ГАМК-Т не лимитируется концентрацией ГАМК, уровень которой в разных отделах головного мозга гораздо выше сравнительно низкой величины K_m для ГАМК [598]. Эти факты вызывают сомнение в том, что лишь активность ГАМК-Т может обеспечить быстрое удаление ГАМК из синаптической щели. Более вероятно, что быстрая и эффективная ликвидация тормозного эффекта ГАМК будет достигаться внутриклеточными механизмами ее связывания со структурами нервных клеток. Активность же ГАМК-Т в синаптосомах может быть регуляторным механизмом для поддержания постоянного уровня ГАМК в нервных окончаниях.

Поглощение ГАМК нервными образованиями ЦНС

Способность накопления ГАМК в срезах коры головного мозга животных из инкубируемой среды достигает соотношения 100/1 с полным ее исчезновением из внеклеточного пространства за 2 с [367, 371]. Первые систематические исследования специфического уникального поглощения ГАМК тканью мозга из окружающей среды были проведены в лаборатории Эллиотта [277]. Было показано, что ГАМК в мозге находится в виде трех разных форм: «свободная» ГАМК, «прочно связанная» ГАМК, преимущественно локализованная в нервных окончаниях, и «легко связанная» ГАМК, адсорбированная на рецепторных участках мембраны. Обмен между этими двумя связанными формами происходит при участии ионов натрия. Эллиотт [276, 648] допускает, что наличие около 40% свободной ГАМК является артефактом, обусловленным методами обработки ткани мозга.

Ионы натрия — посредники процесса поглощения ГАМК

В активном поглощении ГАМК гомогенатами и срезами ткани головного мозга и фракцией нервных окончаний (синапсомы) существенную роль играют ионы натрия [137, 139, 246, 374, 430—432, 691, 704]. Снижение концентрации ионов натрия в инкубационной среде резко тормозило поглощение ГАМК [116, 440, 474, 510]. Эта зависимость транспорта ГАМК в нервные клетки от концентрации ионов натрия, возможно, связана с неустойчивостью и изменением объема синапсомы при низком содержании натрия в инкубационной среде. Доля внутренней компартиментализации ГАМК в нервных окончаниях, вероятно, также является функцией концентрации натрия в окружающей среде. Переход ГАМК во внутреннюю среду цитоплазмы клеток мозга нуждается в преодолении энергетического барьера для образования водородных связей ГАМК с водой. При pH среды 7.3—7.4, наиболее оптимальной для абсорбции ГАМК срезами мозга, как аминная, так и карбоксильная группы ГАМК являются максимально заряженными, вследствие чего могут возникать электростатические связи с заряженными группами белковых молекул, составляющих мембрану. Специфическая роль ионов натрия в этом случае может быть связана с ролью проводника молекул ГАМК до мембраны, поскольку в его электронной структуре имеются свободные орбиты 3s и 3p, способные к образованию связей. Изучение кинетики зависимость от натрия транспорта ГАМК в синапсоме обнаружило, что снижение концентрации натрия в среде с 95 мкМ до 19 мкМ вызывало 8-кратное снижение величины максимальной скорости поглощения ГАМК, но лишь 2-кратное увеличение константы Михаэлиса. По-видимому, система транспорта ГАМК обладает аллостерическими свойствами, в результате которых существуют как минимум 3 точки для связывания с ионами натрия [473]. Это движение ГАМК против градиента концентрации в нервной ткани тесно взаимосвязано с движением ионов натрия в сторону более высокого химического градиента, который в свою очередь поддерживается ферментативной активностью Na^+ , K^+ -зависимой АТФазой, действующей как натриевый насос. Таким образом, градиент концентрации ионов натрия, возможно, является одним из факторов регуляции времени нахождения ГАМК в синаптической щели. Величины K_m для транспорта ГАМК в клетки нервной ткани, полученные разными исследователями, свидетельствуют о значительном расхождении числовых показателей. В срезах коры больших полушарий крысы K_m для ГАМК равно 23.5 мкМ, для гомогенатов мозжечка — 18.5 мкМ и для срезов спинного мозга — 25.5 мкМ [370]. Сходные величины K_m для ГАМК были определены в срезах коры больших полушарий, «грубой» митохондриальной фракции и в синапсоме из мозга крысы, равные 31, 12 и 13 мкМ соответственно [457, 458]. Значительно мень-

шие величины, равные 0.72, 0.42 и 0.27 мкМ соответственно, были представлены для нейрональной, синапсосомальной и глиальной фракций, выделенных из мозга кролика [335]. В работе Мартина [475] приведены промежуточные по своей величине показатели K_m для ГАМК в синапсосомах мозга крысы, которые возрастали в зависимости от снижения концентрации ионов натрия в среде, соответствуя 4.0 мкМ при 95 мМ натрия и 8.4 мкМ при 19 мМ натрия. В значительной степени указанное расхождение зависит от методических условий приготовления фракций, условий инкубации, видовых различий экспериментальных животных и, возможно, ряда иных причин, связанных с метаболическими состояниями, которые возникают в результате изменения условий транспорта физиологически активных соединений. Критическая оценка методических аспектов выделения субклеточных фракций из ткани головного мозга и кривых поглощения радиоактивной ГАМК и ее производных при разных условиях инкубации свидетельствует, что надежные результаты могут быть получены лишь при невысоких концентрациях аминокислот (до 20 мкМ), достаточно коротких периодах инкубации (до 10 мин) и при концентрации синапсосом или неочищенных митохондрий не выше 0.2—0.4 мг белка/мл инкубационной среды [457, 458]. Больше поглощение ГАМК выявлялось в более тонких срезах мозга, например в 0.1 мм, а не в 0.42 мм, что, вероятно, обусловлено высокой степенью поглощения ГАМК в синапсосомах [458, 606].

Поглощение ГАМК нервными клетками развивающегося мозга

Исследование процесса поглощения ГАМК нервными структурами развивающегося мозга животных подтвердило важность ионов натрия на различных этапах постнатального развития. Добавление 40 мМ ионов натрия усиливало связывание ГАМК как в грубой ядерной фракции, так и во фракции синапсосом из мозга крыс различного возраста. Усиливающий эффект натрия резко нарастал в ядерной фракции до 3-недельного возраста, после чего оставался без изменения до 10-недельного наблюдаемого периода постнатального развития. В синапсосомальной фракции влияние натрия не проявлялось до 11-го дня, затем увеличивалось до 15-го дня и в дальнейшем ослаблялось. К 75-му дню постнатального развития головного мозга связывание ГАМК с нервными структурами падало примерно в 5 раз по сравнению с периодом ее максимального поглощения [245, 246]. Инкубация гомогенатов коры больших полушарий и изолированной фракции синапсосом из коры головного мозга крыс на разных стадиях их онтогенетического развития показала четкую зависимость поглощения ГАМК от концентрации ионов натрия, потребность в которых увеличивалась с возрастом [138]. Инкубация мозга эмбрионов цыплят различного возраста подтвердила, что наибольшие изме-

нения в период развития связаны с накоплением ГАМК в мозге, уровень которой увеличивался в 6 раз у 14-дневных эмбрионов по сравнению с ее концентрацией у 8-дневных [448, 449]. Поглощение ГАМК-Н³ гомогенатами коры головного мозга было наиболее интенсивным у мышей до 2-недельного возраста, затем снижалось и к концу первого месяца жизни достигало уровня, свойственного взрослым животным. В течение всего исследованного периода постнатального развития (от 2 до 100 дней) поглощение ГАМК в синапсоммах не изменялось и было для всех возрастных групп в 20 раз выше по сравнению с поглощением других аминокислот [405]. Величина K_m для ГАМК в срезах мозга новорожденных крыс была равна 43 мкМ и снижалась до 31 мкМ в срезах коры больших полушарий взрослых крыс [457]. Скорость связывания ГАМК клетками головного мозга мышей в эмбриональный период плода была намного выше, чем после рождения [451]. Более интенсивное связывание аминокислот в мозге новорожденных животных по сравнению с процессом связывания в мозге взрослых, вероятно, обусловлено несовершенством механизма гомеостаза в ткани головного мозга новорожденных [607]. Возможно также, что обнаруживаемое снижение связывания ГАМК тканью головного мозга объясняется методическими условиями экспериментов, в основном разницей в толщине срезов для инкубации. Кинетика поглощения ГАМК в срезах коры головного мозга крыс с 1-го по 10-й день постнатального развития показала увеличение в 4 раза скорости ее поглощения: $V_{макс}$ в 1-й день была равна 0.005, а на 10-й день — 0.020 мкМ/мин/г соответственно. K_m для поглощения ГАМК в ткани мозга возрастает в течение постнатального развития, что согласуется с ролью этого механизма для инактивации действия ГАМК в синаптической щели [383].

Региональные различия в поглощении ГАМК

Наибольшее связывание ГАМК обнаружено в гомогенатах и срезах среднего мозга крыс. Высокая интенсивность ее поглощения показана также в больших полушариях, варолиевом мосту и продолговатом мозге и наименьшая — в мозжечке [393]. Основная доля радиоактивной ГАМК после инкубации была выявлена в субклеточных фракциях коры больших полушарий и гиппокампа крыс. В структурах мозжечка поглощение ГАМК происходило менее интенсивно, а наименьшее ее содержание было найдено в заднем мозге (варолиев мост и продолговатый мозг) [250]. Изолированная из коры головного мозга крысы фракция синапсом с митохондриями преимущественно связывала ГАМК-Н³. Максимальная способность поглощения ГАМК-Н³ этой фракцией при 0°C была равна 65 нМ ГАМК/г коры с константой связывания, равной 18 мкМ [244, 246, 248, 253]. Данные о региональных различиях в поглощении и субклеточной локализации ГАМК-Н³ в сре-

зах мозга крысы свидетельствуют, что наиболее высокий уровень радиоактивности обнаруживался в срезах из черной субстанции, бледного шара и гипоталамуса, промежуточный показатель — в срезах коры больших полушарий, верхнего двухолмия и хвостатого ядра и наиболее низкий — в срезах из мозжечка. Самое высокое отношение ГАМК-Н³/мг среза к ГАМК-Н³/мкл среды установлено для сагиттальных срезов гипоталамуса — 17.4, а самое низкое — 2.6 — для срезов коры мозжечка [346]. Наибольшее поглощение ГАМК синапсами было отмечено в диэнцефальной области головного мозга [455]. Инкубация в течение 30 мин в среде с ГАМК-С¹⁴ срезов головного мозга крыс, содержащих черную субстанцию, показала высокую степень поглощения ГАМК срезами против градиента концентрации. Отношение радиоактивности в ткани (мг) к радиоактивности в среде (мкл) было равно 27.7 : 1 [532].

Синаптические везикулы, изолированные из хвостатого ядра свиньи, активно поглощали ГАМК-С¹⁴ из инкубационной среды. K_m для ГАМК-С¹⁴ при 25°С и наличии АТФ и ионов магния, которые увеличивали поглощение, была равна $1.33 \cdot 10^{-4}$ М [552]. Накопление ГАМК-Н³, введенной в желудочки мозга крыс, выявлено вокруг ядер звездчатых клеток и в пиаарахноидальной мембране [594]. Инкубирование субклеточных частиц (тормозные нервные окончания) из мозжечковой гломерулы крыс (320 мкг белка) при 37°С в течение 10 мин с различными концентрациями ГАМК-Н³ показало специфическое ее поглощение с K_m и V_{\max} , равными 9.6 мкМ и 15.6 нМ/мг белка соответственно [716]. Величины K_m , равные 7—12 мкМ, были почти идентичными с показателями K_m для срезов коры больших полушарий мозга крыс [374]. Электронномикроскопическая ауторадиография идентифицировала, что тормозные синапсы клеток Гольджи на мозжечковой гломеруле обладают специфическим поглощением ГАМК-Н³, которое было в 100 раз больше, чем в возбудимых окончаниях моховидных волокон [369]. Иссеченные передние и задние корешки спинного мозга крыс накапливали в 3—4 раза больше ГАМК-Н³ при их инкубации в течение 30 мин при 37°С, чем глицина или глутаминовой кислоты. Для передних корешков величины K_m и V_{\max} для ГАМК были равны 33 мкМ и 5.3 нМ/г/мин, а для задних корешков — 24 и 7.0 соответственно [234]. Поглощение ГАМК обнаружено также в периферических симпатических ганглиях. Чувствительные ганглии задних и передних корешков спинного мозга кошек и крыс, освобожденные от соединительнотканной капсулы, показали активное поглощение ГАМК-Н³ тканью ганглия против градиента концентрации. Величина K_m для ГАМК, равная 25 мкМ, соответствовала показателю K_m в срезах головного мозга [320]. Величина K_m для поглощения ГАМК-Н³ в течение 5 мин тканью изолированного верхнего шейного ганглия крысы соответствовала $4 \cdot 10^{-7}$ М, для 30 мин поглощения K_m равна $7 \cdot 10^{-6}$ М, а величина V_{\max} для этого же времени — 0.2 нМ/г/мин [162].

Поглощение ГАМК подавлялось при охлаждении инкубационной среды до 5°С и при отсутствии ионов натрия. Накопление ГАМК *in vitro* в периферических автономных ганглиях (передние шейные симпатические и чувствительные вагусные ганглии, чувствительные ганглии спинного мозга) происходило за счет глиальных клеток [595, 728].

Глиальные клетки всех отделов нервной системы обладают способностью активно поглощать ГАМК, процесс накопления которой зависит от температуры и энергетических процессов. Увеличение концентрации ионов калия способствовало поглощению аминокислот в глиальной фракции и почти не оказывало эффекта на процесс их поглощения в нейронах [325, 335].

Анализ поглощения ГАМК глиальными клетками выявил зависимость этого процесса от ионов натрия и отсутствие тормозного эффекта при добавлении в среду глицина, глутаминовой кислоты и антагонистов рецепторов ГАМК — пикротоксина и ББК. β -Аланин был ингибитором связывания ГАМК в периферических глиальных клетках. Добавление аминоксиуксусной кислоты (АОУК) отчетливо усиливало процесс накопления ГАМК в глиальных клетках [371, 595, 596]. Подобное действие АОУК указывает на участие фермента переаминирования ГАМК в процессе ее поглощения глиальными клетками. Вероятно, что это поглощение ГАМК является одним из механизмов ее удаления из синаптической щели с последующим разрушением в глиальных клетках при участии ГАМК-Т.

Нервные окончания обладают специфическим механизмом поглощения ГАМК, концентрация которой в них равна 12.5 мМ. ГАМК с одинаковой интенсивностью включается в срезы и гомогенаты головного мозга, приготовленные из срезов с сохранением интактной фракции нервных окончаний [117, 371]. Примерно 5% от общего количества ГАМК в коре больших полушарий приходится на ее концентрацию в синапсоммах [544, 622, 629, 644]. Компартиментализация ГАМК в нервных окончаниях занимает около 4% от всего объема головного мозга, но на нее приходится почти 28% от общей концентрации ГАМК в ткани мозга. По-видимому, 8% от общей активности цикла лимонной кислоты падает на «ГАМК-шунт» в нервных окончаниях [114, 115].

Поглощение ГАМК в культурах нервной ткани

Для изучения роли глиальных клеток в инактивации тормозного действия ГАМК посредством ее поглощения были использованы культуры нервных клеток. По данным световой и электронномикроскопической ауторадиографии, культура ткани спинного мозга [352] и модель внутриглазного трансплантата зрительного нерва [461] явились удобными объектами для исследования процесса поглощения ГАМК. Накопление ГАМК-Н³ было выявлено в звездчатых клетках и клетках Гольджи

мозжечка плода, который развивался в «физиологических» условиях как внутриглазной трансплантат. В 28-дневных культурах клеток мозжечка крыс накопление ГАМК-Н³ отмечено в нейронах, аксонах и нервных окончаниях тормозных вставочных нейронов. Кроме звездчатых клеток, накопление ГАМК-Н³ происходило и в клетках Пуркинье, вероятно, в результате нарушения целостности глиальной оболочки в поддерживаемой культуре ткани [175, 444]. Установление процесса активного поглощения низких концентраций ГАМК глиальными клетками за небольшой срок инкубации свидетельствует о том, что глиальные клетки, как и нейроны, участвуют в инактивации синаптического действия ГАМК.

Клоновые линии нервных и глиальных клеток крыс показали отчетливую способность накапливать экзогенную ГАМК из инкубационной среды. Этот процесс связан с ионами кальция, отсутствие которых в среде тормозило поглощение ГАМК в клонированных нервных и глиальных клетках. По-видимому, ионы кальция необходимы для установления определенного равновесия между концентрацией ГАМК в среде инкубации и уровнем внутриклеточного пула ГАМК, но не для процесса вхождения ГАМК в нервную клетку, который зависит от ионов натрия и резко тормозится при снижении температуры [601].

Высокая степень поглощения ГАМК глиальными элементами была обнаружена в модельных опытах с культурами клеток глиомы [599, 600]. Клоновые линии клеток астроцитомы (C6) и нейробластомы (NB41) показали наличие в них зависимость от ионов натрия высокоактивного процесса поглощения ГАМК с K_m , равной 0.2 мкМ [358]. АОУК тормозила процесс поглощения ГАМК лишь в клетках астроцитомы. Это является подтверждением положения, что в глиальных клетках ГАМК удаляется из внеклеточного пространства посредством реакции переаминирования. Срезы опухолей мозга человека (астроцитомы, эпендимомы), удаленных хирургической операцией, показали отчетливое поглощение ГАМК-Н³, которое снижалось при удалении ионов натрия из среды инкубации. Культивирование этих опухолей в течение 5—8 дней не изменяло величины K_m для ГАМК — 29.2 мкМ и V_{max} — 15.9 нМ/г/мин [628].

Влияние фармакологических веществ, нарушающих транспорт ионов натрия, на поглощение ГАМК

Нарушение транспорта ионов натрия в результате воздействия убаина или протовератрина снижает поглощение ГАМК гомогенатами и срезами различных отделов ЦНС [319, 405, 510, 617, 626]. Убаин тормозит выход натрия из клеток и оказывает ингибирующий эффект на ферментативную активность АТФазы, активируемой ионами натрия, калия и магния. Действие убаина, вероятно, распространяется на активность Na^+ , K^+ -АТФазы и механизм «натриевого» насоса.

Избыток внутриклеточного натрия оказывает тормозящее действие на процесс поглощения ГАМК в срезах и гомогенатах ткани головного мозга, для эффективности которого требуется наличие его ионов в инкубационной среде. Удаление ионов магния из среды также подавляет поглощение ГАМК [626], по-видимому, в результате снижения активности АТФазы, стимулируемой ионами магния. При 25°C процесс поглощения ГАМК-С¹⁴ синаптическими везикулами, полученными из хвостатого ядра свиньи, усиливался при добавлении в среде АТФ и ионов магния, но эта активация исчезала при снижении температуры до 0°C или в результате лизиса этих везикул [552]. Эффект протовератрина также проявляется в уменьшении способности нервных структур связывать ГАМК, но без соответствующего торможения ферментативной активности АТФаз. По-видимому, этот алкалоид препятствует процессу поглощения ионов калия в срезах и тем самым возможности выхода из клеток ионов натрия. Замещение алкалоидом ионов кальция на наружных мембранах нервных клеток также способствует поглощению ионов натрия и снижению их концентрации в среде. Однако при низком содержании ионов натрия в среде кальций стимулирует поглощение ГАМК в синапсоммах крысы [474]. Ингибирующий эффект убаина и протовератрина на процесс поглощения ГАМК нервными клетками в большей степени был выражен на препаратах из мозга взрослых животных [383]. Тормозящий эффект разобщающего агента 2,4-динитрофенола или такого яда гликолиза, как иодацетат, на процесс связывания ГАМК нервными клетками и увеличение интенсивности этого поглощения при добавлении глюкозы [626] свидетельствует о важном значении энергии для этого процесса.

Влияние аналогов ГАМК на процесс ее поглощения

Конкурентное торможение поглощения ГАМК-Н³ срезами мозга крысы *in vitro* было обнаружено для ряда ее аналогов. Концентрация, вызывающая 50%-ное ингибирование этого процесса, составила для 2-окси-ГАМК, 4-метил-ГАМК, 2-хлор-ГАМК и 2-метил-ГАМК 1,9, 59 и 77 мкМ соответственно. N-замещенные ГАМК (N-метил-, N-формил-, N-ацетил-, N-лаурил-ГАМК) и производные, содержащие в своем составе S-аналоги этансерной кислоты, также в значительной степени подавляли поглощение ГАМК-Н³ срезами мозга [133]. Тормозящее действие структурных аналогов ГАМК (N, N-диметил-, N-метил и 4-метил-ГАМК) на ее поглощение в срезах коры головного мозга крыс различного возраста было более отчетливо выражено на препаратах ткани мозга молодых животных (1 и 10 дней), чем у взрослых [383].

Фторированный аналог
содержащий в фтор в се
35 мкМ на 50% тормозил погл
крысы [372]. БОГАМК и 3-гуанидин
также эффективно угнетали погл
кислот [329]. По всей вероятн
группой не связываются с
и поглощения ГАМК в ткани
изомасляная и 3-гуанидин
снижали эффективность погл
Наиболее мощными были т
ния ГАМК срезами были т
циклогексан-1-карбоновая и 4-
являются аналогами разверн
на роль этой структуры в связ
Ряд соединений показал отчет
процесса поглощения ГАМК
либо только в гомогенатах и с
вая кислота и 2-хлор-ГАМК на
в срезах коры при concentra
значительным эффектом в п
3-Аланин, 3-аминомасляная и
являли значительное тормож
клетках. Таким образом, 3-
специфический ингибитор связ
клетках, а 2,4-ДАМК — в н
595, 601). 2,4-ДАМК в конц
вание ГАМК в срезах коры
время как ее изомер — 2,3-Д
шей тормозящей активностью
или процесс угнетения погл
носит конкурентный характер
становится уже неконкурент
ГАМК под влиянием этого и
ностью поглощаться нервн
была обнаружена специфичес
введенной интрадистернально
окончаниями мозга. При этом
стие вхождение ГАМК-Н³
и нервных окончаниях, в резул
застывающего накопления ради
[552].

Влияние ингибиторов
ГАМК на процесс ее
Среди ингибиторов акт
тормозное действие
структурах обнаруж

тормозящее дей-
гомогенатах ткани
требуется наличие
ионов магния [626]. По-видимому,
мультируемой ионами
С¹⁴ синаптическими
свиньи, усиливался
я, но эта активация
или в результате л-
а также проявляется
связывать ГАМК, по-
тативной активности
епятствует процессу
самым возможности
ие алкалоидом ионов
клеток также способ-
нию их концентрации
ионов натрия в среде
в синапсосах крысы
ротократина на про-
ми в большей степени
ослых животных [383].
нта 2,4-динитрофенола
на процесс связывания
ие интенсивности этого
[626] свидетельствует
процесса.

процесс

поглощения ГАМК-Н³ сре-
кено для ряда ее аналогов
ингибирование этого про-
етил-ГАМК, 2-хлор-ГАМК
ответственно. N-замещенные
тил-, N-ацетил-, N-лаурил-
в своем составе N-аналоги
тиосульфоновая и 2-амин-
тельной степени подавляют
[133]. Тормозящее действие
диметил-, N-метил и 4-хлор-
езах коры головного мозга
ее отчетливо выражено
ивотных (1 и 10 дней),

Фторированный аналог ГАМК, возникший при замещении атома водорода на фтор в ее структуре [683], при концентрации 35 мкМ на 50% тормозил поглощение ГАМК в срезах и гомогенатах крысы [372]. БОГАМК и β-гуанидинпропионовая кислота (10⁻⁴ М) также эффективно угнетали процесс поглощения ГАМК в нервной ткани [329]. По всей вероятности, аминокислоты с α-аминогруппой не связываются с носителем в процессе транспорта и поглощения ГАМК в ткани мозга, так как β-аланин, β-аминоизомасляная и β-гуанидинпропионовая кислоты значительно снижали эффективность поглощения ГАМК [626].

Наиболее мощными конкурентными ингибиторами поглощения ГАМК срезами были *транс*-4-аминокротоновая, *цис*-аминоциклогексан-*l*-карбоновая и 4-аминотетроловая кислоты, которые являются аналогами развернутой конформации, что указывает на роль этой структуры в связывании ГАМК с ее носителем [134]. Ряд соединений показал отчетливую специфичность в торможении процесса поглощения ГАМК либо лишь в глиальных клетках, либо только в гомогенатах и срезах коры. *Транс*-4-аминокротоновая кислота и 2-хлор-ГАМК на 50% тормозили поглощение ГАМК в срезах коры при концентрации менее 60 мкМ, но не обладали значительным эффектом в глиальных клетках [133, 134, 601]. β-Аланин, β-аминомасляная и β-аминоизомасляная кислоты проявляли значительное торможение поглощения ГАМК в глиальных клетках. Таким образом, β-аланин можно рассматривать как специфический ингибитор связывания ГАМК лишь в глиальных клетках, а 2,4-ДАМК — в нейрональных структурах [370, 372, 595, 601]. 2,4-ДАМК в концентрации 0.1 мМ уменьшала связывание ГАМК в срезах коры мозга крыс более чем на 50%, в то время как ее изомер — 2,3-ДАМК — обладала значительно меньшей тормозящей активностью [329]. При 3—8-минутной инкубации процесс угнетения поглощения ГАМК в синапсосах крысы носит конкурентный характер, но при более длительной инкубации становится уже неконкурентным. Степень угнетения поглощения ГАМК под влиянием этого ингибитора коррелирует с его способностью поглощаться нервной тканью [621]. В опытах *in vivo* была обнаружена специфическая блокада 2,4-ДАМК связывания введенной интрацистернально ГАМК-Н³ с нейронами и нервными окончаниями мозга. При этом было отчетливо выяснено препятствие вхождению ГАМК-Н³ в ее малый пул, локализованный в нервных окончаниях, в результате активности 2,4-ДАМК и соответствующего накопления радиоактивности в глиальных клетках [652].

Влияние ингибиторов активности ферментов обмена ГАМК на процесс ее поглощения

Среди ингибиторов активности ферментов обмена ГАМК отчетливое тормозное действие на процесс поглощения ГАМК в нервных структурах обнаружили сульфгидрильные реагенты

(*n*-меркурийбензоат, *n*-хлормеркурийфенилсульфонат) [216, 329, 372]. Большая активность *n*-хлормеркурийфенилсульфоната, который в концентрации 0.1 мМ подавлял поглощение ГАМК-Н³ в срезах мозга на 95%, объясняется его хорошей гидрофильностью, позволяющей более полно реагировать с сульфгидрильными группами на наружной поверхности мембран нервных клеток. Карбонильный реагент тиосемикарбазид (10^{-3} М) был слабым ингибитором поглощения ГАМК срезами мозга [216]. Судорожный агент аллилглицин (*DL*-2-амино-4-пентеновая кислота) ингибировал поглощение ГАМК нервными клетками коры почти на 40% [329].

Добавление в среду инкубации АОУК в концентрациях, достаточных для заметного торможения активности ГАМК-Т (10^{-6} М), не влияло на поглощение ГАМК-Н³ срезами коры головного мозга крыс. Тормозный эффект АОУК на процесс поглощения ГАМК-Н³ проявлялся только в случае преинкубации срезов с АОУК, и эффективность торможения связывания ГАМК-Н³ срезами головного мозга возрастала с увеличением времени преинкубации [627]. БКК (10^{-4} М) не оказывал эффекта на поглощение ГАМК нервными элементами [216, 370]. Последующие исследования с БКК показали, что этот антагонист синаптического действия ГАМК конкурентно тормозил поглощение ГАМК-Н³ синаптосомальной фракцией коры мозжечка крысы. Однако это торможение связывания ГАМК происходило после предварительной инкубации фракции синапсом с аминазином, повреждающим систему транспорта ГАМК в нервные структуры, а также при отсутствии ионов натрия в инкубационной среде, крайне необходимых для процесса поглощения ГАМК нервными элементами [545]. Таким образом, постсинаптические рецепторы ГАМК, являющиеся точкой приложения БКК как антагониста ГАМК, не связаны с транспортом ГАМК в нервные клетки и процессом ее связывания с их субклеточными структурами. Однако как БКК ($4 \cdot 10^{-4}$ М), так и аминазин ($5 \cdot 10^{-4}$ М) отчетливо уменьшали связывание ГАМК-С¹⁴ с гидрофобными белками, фракция которых была выделена из экстракта мембран нервных окончаний коры больших полушарий крысы [289]. Максимальное связывание ГАМК (0.4 пМ ГАМК-С¹⁴/мкг белка; $K_m = 30$ мкМ) равнялось величинам ее связывания в срезах и гомогенатах коры мозга, равным 23.5 и 15.5 мкМ соответственно [370]. БКК показал конкурентное торможение ($K_i = 273$ мкМ) связывания ГАМК с гидрофобными белками. Без дальнейших исследований свойств этой фракции белков рассматривать ее как выделенный постсинаптический рецептор ГАМК пока не представляется возможным.

Отсутствие эффекта или очень слабое уменьшение поглощения ГАМК-Н³ в срезах коры больших полушарий крысы было показано для морфина, мескалина, резерпина, стрихнина, атропина, кокаина, тубокурарина и ряда других соединений, являющихся блокаторами определенных рецепторов в ЦНС [329].

При введении в среду инкубации судорожных веществ (коразол, пикротоксин, стрихнин, тиосемикарбазид) и противосудорожных препаратов (фенобарбитал, дифенилгидантоин) поглощение ГАМК нервными структурами не тормозилось [626, 667, 668]. Однако в работах других исследователей [319, 329] был показан тормозный эффект пикротоксина на процесс поглощения ГАМК нервными препаратами. Дезметилимипрамин и имипрамин ($10-20$ мкМ) на 50 % тормозили связывание ГАМК в нервных окончаниях [319, 329, 626, 705]. Среди производных фенотиазина наиболее отчетливый эффект подавления поглощения ГАМК нервными клетками был обнаружен у аминазина [319, 329, 372, 705]. По-видимому, эффект торможения поглощения ГАМК нервными элементами при действии имипрамина, аминазина и, вероятно, ряда других фармакологических веществ проявляется посредством их влияния на целостность мембраны нервных клеток, нарушение которой при увеличении концентрации этих веществ будет обуславливать выход ГАМК в межклеточное пространство.

Таким образом, тормозное действие ГАМК в синапсе заканчивается натрий-зависимым процессом ее связывания в постсинаптической мембране и быстрым транспортом внутрь нервных клеток. Часть поглощаемой ГАМК подвергается деградации в митохондриях постсинаптической зоны, богатых ГАМК-Т. Другая часть ГАМК, которая связывается глиальными клетками, также утилизируется с участием ГАМК-Т. Поглощение же ГАМК пресинаптическими нервными окончаниями, содержащими митохондрии с низкой активностью ГАМК-Т, способствует сохранению синаптически активной ГАМК для последующего ее освобождения при прохождении нервного импульса. Активность ГАМК-Т в синапсосамах является механизмом, регулирующим в них постоянство уровня ГАМК.

ГЛАВА ПЯТАЯ

ПРИХОД НЕРВНОГО ИМПУЛЬСА И ВЫДЕЛЕНИЕ АДЕКВАТНОГО КОЛИЧЕСТВА ГАМК

Важным критерием роли ГАМК медиатора является необходимость ее появления в области синапсов при прохождении нервного импульса. В нервно-мышечных препаратах ракообразных было установлено освобождение ГАМК в ответ на раздражение идентифицированного тормозного нерва, количества которой зависели от частоты и длительности стимуляции. В среднем на стимул приходилось $1-4 \cdot 10^{-14}$ М ГАМК, что соответствовало ее количеству для стимуляции ТПСН — $4 \cdot 10^{-14}$ М. ГАМК не освобождалась при стимуляции возбуждающих нервов или в случае блокады нервно-мышечной передачи посредством погружения препарата в среду с пониженным содержанием ионов кальция [538, 539]. В ЦНС млекопитающих пока не удалось показать абсолютно достоверное освобождение ГАМК в ответ на точно известную количественную стимуляцию.

Освобождение ГАМК *in vivo* в мозге

Первые попытки изучения освобождения ГАМК из мозга млекопитающих показали существование процесса ее спонтанного выхода из мозга, но не доказали наличия зависимости выделения адекватного количества ГАМК от активности тормозных синапсов [204, 293, 378]. Вместо установления освобождения ГАМК на точно известную количественную стимуляцию было выявлено только, что скорость освобождения ГАМК в 3 раза выше у животных, у которых в ЭКоГ присутствовали характерные для сна «веретена» по сравнению с животными с «возбужденной» ЭКоГ [378]. Авторы [379] подтвердили свои наблюдения в последующей работе со спинальными кошками (перерезка на уровне C_1), которые служили моделью «изолированного мозга». Свободная ГАМК выявлялась в перфузатах, собираемых с поверхности коры, в количествах $0.2-2.0$ мкМ/мин·см² только в период медленноволнового сна. Уровень ГАМК снижался до количеств, которые не удавалось определить при электростимуляции ретикулярной формации с возникновением десинхронизированной ЭКоГ. При повреждении ретикулярной формации среднего мозга, когда на ЭКоГ появлялись медленные волны и веретена, уровень ГАМК в перфу-

затах вновь возрастал до $2.0 \text{ мкМ/мин} \cdot \text{см}^2$ коры. Освобождение ГАМК из коры мозга весьма увеличивалось при стимуляции ограниченного района серого вещества в центре среднего мозга [419]. Применение флуориметрического анализа и тонкослойной хроматографии для определения аминокислот в перфузате коры сенсорной области головного мозга кроликов, обездвиженных галламином, позволило выявить спонтанное выделение аминокислот (аланин, глицин, глутамин, глутаминовая кислота, ГАМК) с поверхности коры и определить количества ГАМК, равные $0.4\text{--}0.75 \text{ нМ/мл}$. При десинхронизации ЭКоГ, обусловленной введением эзерина (0.2 мг/кг , в/в) или фенамина (2 мг/кг , в/в) или электростимуляцией (прямоугольные импульсы, 0.1 мс , 130 Гц) ретикулярной формации, уровень ГАМК резко увеличивался на 144, 102 и 88% соответственно [151]. Электростимуляция коры мозжечка кошек вызывала увеличение количества ГАМК в 3 раза в перфузате из IV желудочка головного мозга [523, 526]. По-видимому, это увеличение в уровне ГАМК обусловлено ее освобождением из окончаний аксонов клеток Пуркинье, образующих синапсы в ядре Дейтерса и в других внутримозжечковых ядрах, локализованных вокруг IV желудочка.

У наркотизированных кошек определяли скорость высвобождения ГАМК с обнаженной поверхности задней и латеральной извилин коры головного мозга в состоянии физиологического покоя и при электростимуляции (прямоугольные импульсы, 1 мс , 15 мА , 200 Гц) [373]. Среднее освобождение ГАМК, равное $0.2 \text{ нМ/7 мин} \cdot \text{см}^2$ коры, возрастало в 2.9 раза при униполярной стимуляции мозга, в 7.4 раза — при биполярной стимуляции и в 5.7 раза — при стимуляции наружных коленчатых тел. Прямая стимуляция коры тормозила вызванную ионофоретической аппликацией глутаминовой кислоты (100 нА) активность нейронов в ее зрительной области. При отсутствии ионов кальция в среде электростимуляция не вызывала усиления выхода ГАМК. Полученные данные свидетельствуют, что выделение ГАМК, наблюдаемое во время торможения коры больших полушарий, обладает специфичностью и зависит от содержания ионов кальция, которые являются обязательными участниками процессов, обеспечивающих выброс медиатора из пресинаптических окончаний при их деполяризации нервными импульсами.

При электростимуляции зрительного нерва крысы (0.5 мс , 0.5 мА , 25 Гц) не было освобождения ГАМК из зрительной коры. Только прямая стимуляция коры (2.0 мА , 300 Гц) увеличивала в 1.5 раза выход ГАМК-Н³, высвобождение которой возрастало в 3 раза в процессе распространяющейся депрессии на ЭЭГ при действии KCl [574]. Перфузия *in situ* оксигенированным раствором Кребса с ГАМК-Н³ дорсальной поверхности продолговатого и спинного мозга в области клиновидного и тонкого ядер показала освобождение ГАМК-Н³ из нейронов этих ядер при прямой электростимуляции (0.01 мс , 500 Гц) спинного мозга у нижней гра-

инкубационной среде этот процесс имеет типичный многофазный характер с быстрой компонентой освобождения в течение первых 20 мин с последующей сменой на медленную компоненту и с установлением равновесия через 60—70 мин. Спонтанное освобождение ГАМК возрастало в 2.2 раза при добавлении ■ среду ионов калия (50 мМ), но резко тормозилось при удалении из среды ионов кальция или при введении ■ нее ионов магния (10 мМ/л). Однако Робертс и соавторы [575] не подчеркивают специфичность освобождения ГАМК, так как сходный выход в среду инкубации был показан для глутаминовой кислоты, глицина ■ глутамина со скоростью, равной 7—60 пМ/мг ткани·мин. Высказано также сомнение в том, что высвобождение ГАМК из глии в ответ на воздействие ионов калия может оказывать модулирующее влияние на возбудимость нейронов [405], так как пока не имеется данных, свидетельствующих, что малые изменения во внеклеточном содержании ионов калия порядка 2—3 мМ, возникающие ■ процессе деполяризации нейронов, достаточны для возникновения высвобождения ГАМК [575, 576].

Освобождение ГАМК in vitro в срезах нервных структур

Освобождение радиоактивной метки из срезов различных нервных структур (в основном коры больших полушарий) после предшествующей их инкубации с ГАМК-Н³ было показано многими исследователями. Спонтанное выделение ГАМК-Н³ происходило в 2 фазы: быструю и медленную. Изучение локализации и обмена аминокислот в срезах головного мозга свидетельствует о сложности взаимоотношений этих процессов с освобождением аминокислот из срезов. Полагают, что глутаминовая кислота выходит из нейронов срезов коры головного мозга и частично захватывается глиальными клетками, где амидируется в глутамин, который возвращается в нейроны и гидролизуется с образованием глутаминовой кислоты, подвергающейся декарбоксилированию в ГАМК [136]. После перфузии срезов мозга раствором, содержащим радиоактивную пировиноградную кислоту, спонтанное освобождение из них вновь синтезированной ГАМК-С¹⁴ увеличивалось в течение первых 40 мин [306]. Электростимуляция и добавление к перфузионной жидкости ионов калия (40 мМ) резко усиливало выход ГАМК из срезов мозга крысы. Эффективность электростимуляции снижалась при добавлении к омывающей срезы мозга жидкости ионов магния (10 мМ). Выделение ГАМК также резко снижалось при воздействии ионов калия, если перфузия осуществлялась без ионов кальция, но увеличенный выход ГАМК под влиянием электростимуляции при такой перфузии не уменьшался [396, 633]. Электростимуляция (5 мс, 20 мА, 60 Гц) срезов мозга, где ГАМК-Н³ в значительной степени локализуется в нервных окончаниях, может служить моделью освобождения

ГАМК *in vivo* в тормозных синапсах [384, 499]. Применение электростимуляции вызывает деполяризацию мембраны нервных клеток в срезах мозга, что аналогично возникновению торможения в коре мозга при электростимуляции ее поверхности [425—427].

Как правило, спонтанный выход ГАМК-Н³ из срезов коры больших полушарий или спинного мозга крыс увеличивается в 2 раза при электростимуляции (прямоугольные импульсы, 5 мс, 10 мА, 80 Гц). Однако при достижении максимальной величины процесса диффузии ГАМК в срезах, электростимуляция уже не могла увеличивать спонтанное освобождение ГАМК. Следовательно, механизм транспорта ГАМК через мембрану является регулятором ее выхода из срезов мозга и лимитирующим фактором высвобождения ГАМК [326, 327]. Ускоренный выход радиоактивной ГАМК из перфузируемых срезов коры головного мозга крыс зависит от наличия немеченой ГАМК в среде, а также от очень близких по строению ее аналогов [229].

Основная масса выделяющейся из срезов ГАМК, вероятно, обусловлена ее высвобождением из фракции нервной клетки, обладающей наибольшей степенью поглощения ГАМК. Деполяризация, вызванная добавлением в среду инкубации ионов калия (40 мМ), в большей степени способствовала выходу ГАМК из срезов больших полушарий, чем из спинного мозга. Освобождение ГАМК-Н³ при электростимуляции срезов мозга крысы было выше в полосатом теле, продолговатом мозге и мозжечке, чем в лобной доле коры больших полушарий [396]. При электростимуляции (прямоугольные импульсы, 0.8 мс, 50 Гц, 18 В) срезов черной субстанции мозга крыс показано резкое повышение спонтанного выделения ГАМК-С¹⁴, которое происходило и в отсутствие в среде ионов кальция [532].

Влияние фармакологических препаратов на освобождение ГАМК из срезов нервной ткани

Исследования показали зависимость выхода ГАМК из срезов нервных структур от содержания ионов кальция в среде инкубации. Однако эффект этой зависимости проявляется не просто при отсутствии ионов кальция в среде, но лишь с введением хелатного агента — ЭДТА. Низкая концентрация ионов натрия (28 мМ) в инкубационной среде также уменьшала скорость освобождения ГАМК из срезов [326].

Значительное увеличение выхода ГАМК-Н³ из срезов коры больших полушарий и спинного мозга крысы происходило при добавлении в среду убаина (0.1—0.4 мМ), который тормозил активность Na⁺, K⁺-АТФазы и подавлял процесс «натриевого насоса» с увеличением внутриклеточного содержания ионов натрия [228, 326, 327, 667]. Спонтанный выход ГАМК из срезов не изменялся [328] или лишь частично блокировался [136] при добавлении

в среду тетродотоксина. Цианид не оказывал влияния на освобождение ГАМК, фторацетат приводил к повышению ее содержания в срезах; малоновая кислота, угнетающая дыхание срезов, вызывала снижение в них концентрации ГАМК [136, 326]. Литий (2.4 мэкв/л) не влиял на выход ГАМК-Н³ из срезов мозга крысы [396].

Пентобарбитал (5 мМ), снотворный препарат со средней продолжительностью действия, тормозил спонтанное освобождение ГАМК-Н³ из срезов коры мозга крысы, но увеличивал скорость ее выхода при электростимуляции (прямоугольные импульсы, 5 мс , 10 мА , 80 Гц) срезов [227].

Эти данные согласуются с фактом увеличения концентрации ГАМК в синаптической щели при воздействии пентобарбитала и соответствующего продления постсинаптического торможения нервных структур [513]. Судорожные вещества (БКК, 10^{-5} М ; пикротоксин, 10^{-4} М ; коразол, 10^{-4} — 10^{-6} ; стрихнин, 10^{-4} — 10^{-6}) оказывали влияние на освобождение ГАМК из срезов мозга. БКК потенцировал выход ГАМК-Н³, вызванный электростимуляцией, но не влиял на ее спонтанное освобождение. Обратное действие оказывал коразол, который тормозил спонтанный выход ГАМК и не влиял на стимулирующий эффект электрораздражения срезов. Стрихнин и пикротоксин тормозили освобождение ГАМК-Н³, вызванное электростимуляцией. Стрихнин также подавлял на 25% спонтанный выход ГАМК и на 65% — увеличенное в 2 раза освобождение ГАМК, обусловленное действием 30 мМ KCl [384, 667].

В свою очередь антисудорожные вещества (дифенин, 0.2 мМ ; триметин, 0.5 мМ ; этосуксимид, 0.5 мМ) увеличивали как длительность, так и интенсивность освобождения ГАМК-Н³, вызванную применением KCl [667]. Создается впечатление, что судорожные агенты оказывают влияние на процесс освобождения ГАМК, которое не коррелирует с их активностью *in vivo*. Потенцирование БКК процесса освобождения ГАМК из срезов при их электростимуляции, вероятно, обусловлено антагонизмом между ГАМК, вызывающей постсинаптическое торможение, и судорожным агентом БКК, который специфически снимает ее депрессивное действие. Уменьшение связывания ГАМК с ее постсинаптическими рецепторами в результате действия БКК способствует ее выходу во внеклеточное пространство. Возможно, что это увеличенное количество освобожденной ГАМК, вызванное влиянием БКК, будет тем самым «растормаживать» ее пресинаптическое тормозное действие. Отсутствие же эффекта повышенной концентрации БКК на спонтанное освобождение ГАМК может быть объяснено высокой степенью деполяризации нейронов, обусловленной прямым его воздействием на их функциональную активность. Снижение порога судорожной активности нейронов, содержащих ГАМК, при действии коразола, по-видимому, связано с депрессивным действием последнего лишь на спонтанный выход ГАМК. Подавление стрихнином и пикрото-

ксинном освобождении ГАМК, вызванного электростимуляцией срезов нервной ткани, по всей вероятности, объясняется значительным повышением деполяризации нейронов в период электростимуляции, поскольку эти судорожные агенты обладают деполяризующим действием на нейроны коры. Различное действие пикротоксина и БКК на освобождение ГАМК из срезов коры обусловлено различной потенцией их свойств как антагонистов центрального торможения [216, 218, 364, 366, 527]. В механизме депрессивного эффекта антисудорожных веществ определенную роль играет их способность потенцировать тормозный эффект ГАМК на нейроны посредством увеличения ее высвобождения из синаптических пузырьков.

Освобождение ГАМК в препаратах изолированных нервных окончаний — синаптосомах

Освобождение ГАМК из тормозных нервных окончаний было показано при раздражении электрическим током (прямоугольные импульсы, 0.4 мс, 100 Гц, 10 В) инкубированных в оксигенированной среде Кребса—Рингера синапсом, выделенных из коры мозга крыс. Резкое повышение интенсивности поглощения кислорода и анаэробного гликолиза в синаптосомах сопровождалось ускорением выхода в среду ГАМК [164]. Электростимуляция (0.4 мс, 0.5 мА, 100 Гц) увеличивала также выход ГАМК в изолированных синаптосомах мозга мышей [439]. Инкубация синапсом коры мозга крысы, кролика или овцы в присутствии ионов калия (50 мМ) вызывала накопление молочной кислоты, достоверное повышение на 20% скорости дыхания и высвобождение ГАМК и дикарбоновых аминокислот в среду инкубации [165]. Электрическое раздражение (прямоугольные импульсы, 0.4 мс, 10—15 мА, 100 Гц, 10 В) суспензии синапсом, выделенных из гипоталамуса или коры мозга крысы или овцы, сопровождалось повышением дыхания и выходом ГАМК [165, 241], максимальное освобождение которой наблюдалось после 10—15 мин электростимуляции. Выход ГАМК в среду возрастал в 6 раз при уменьшении в ней концентрации ионов натрия с 164 до 43 мМ [241, 275]. Как стимуляция изолированных синапсом продолговатого и спинного мозга крысы в течение 10—30 мин переменным электрическим током (0.4 мс, 15—25 мА, 100 Гц), так и повышение концентрации ионов калия в среде до 56 мМ приводили (как и в предыдущих опытах с синаптосомами коры мозга) к усилению поглощения кислорода, накоплению молочной кислоты, выделению из синапсом глицина и дикарбоновых аминокислот и к увеличению на 86% спонтанного выхода ГАМК. Эффект электростимуляции на высвобождение ГАМК из синапсом полностью исчезал после ее прекращения, а на выведение глицина и аспарагиновой кислоты — лишь частично [537].

Роль ионов кальция в процессе освобождения ГАМК

Исследования с радиоактивной ГАМК показали, что ее выделение из синапсом зависит от концентрации ионов кальция, содержащихся в среде. Стимулирующий эффект этих ионов наблюдался через 20 с после их введения в среду, содержащую 56 мМ ионов калия, и достигал максимума через 40 с. Анализ значения увеличения концентрации ионов кальция в среде с 0.1 до 12 мМ обнаружил, что стимулирующее действие этих ионов на освобождение ГАМК-С¹⁴ из синапсом мозга крысы достигало максимума при уровне ионов кальция, равном 2—3 мМ с последующим выходом на плато [459]. Процесс высвобождения ГАМК из синапсом под действием электростимуляции также зависит от наличия ионов кальция, поэтому эффективная стимуляция ее выхода недостижима при инкубации синапсом в фосфатном или бикарбонатном буферах, не содержащих ионов кальция. Резкое снижение выхода ГАМК из синапсом в среде инкубации без ионов кальция тормозилось полностью введением ЭДТА (3 мМ) [165, 241, 275, 537]. Двухвалентные катионы (Ca, Sr, Ba) значительно увеличивали выделение ГАМК-С¹⁴ из синапсом мозга крысы при различных концентрациях в среде ионов калия. Ионы магния (16 мМ) и в особенности марганца (1 мМ) подавляли на 50—55% стимулируемый ионами кальция выход ГАМК из синапсом [456, 459]. По-видимому, основным местом действия ионов марганца и магния можно считать пресинаптические нервные окончания, где эти ионы конкурируют с ионами кальция за рецепторные участки пресинаптической мембраны. Изучение действия антитубулиновых веществ (колхицин и винбластин, 10^{-6} — 10^{-3} М) на нервные окончания (инкубация в течение 1 ч вместе с ГАМК-С¹⁴ или в течение одной минуты, включая период 20-секундной стимуляции ионами кальция и 40-секундного последующего сбора пробы) не вызывало какого-либо эффекта этих антитубулиновых соединений на выход ГАМК-С¹⁴ из нервных окончаний [566]. По всей вероятности, процесс выделения ГАМК из содержащих ее синаптических пузырьков, усиливающийся под действием ионов калия при соответствующей концентрации ионов кальция, не зависит от находящихся в синапсомальной фракции микротубулярных белков. Очевидно, в основе стимулирующего эффекта электрораздражения и ионов калия на освобождение в среду ГАМК, выход которой в обоих случаях тормозится при низких концентрациях ионов кальция, лежит явление деполяризации трансмембранного потенциала изолированных синапсом.

* * *

Удобной моделью для исследования механизма выделения ГАМК из пресинаптических нервных окончаний служат синапсомы. При гомогенизации нервной ткани нервные окончания обычно

отрываются от аксона и сохраняют ультраструктуру и функциональную характеристику. Препараты изолированных нервных окончаний (синаптосомы) получают из нервных образований млекопитающих методом дифференциального центрифугирования в градиенте плотности сахарозы из грубой митохондриальной фракции. Синаптосомы, обладающие неповрежденной мембраной и активными метаболическими системами, представляют уникальную возможность для изучения взаимосвязанности обменных превращений в пресинаптических структурах со свойствами их мембран и реакциями, ответственными за процессы обмениваемости ионов кальция и за движениями ионов, связанных с импульсами, приходящими в окончания аксона.

Выделение ГАМК в синаптическую щель под влиянием приходящего нервного импульса является важнейшей функцией тормозных пресинаптических нервных окончаний. Исследования с радиоактивной ГАМК и изолированными синаптосомами позволяют сделать предположение, что выделение ГАМК из нервных клеток соответствует выделению естественного медиатора. Однако при интерпретации данных, полученных в экспериментах с поглощением и последующим выделением ГАМК, все же требуется определенная осторожность. Связывание ГАМК не строго специфично и ограничено только структурами нервных окончаний. ГАМК накапливается также в глиальных клетках, из которых может выделяться при возникновении деполяризации. Прямая перфузия ядра Дейтерса показала, что уровень ГАМК в перфузате увеличивался в 4 раза при стимуляции коры мозжечка. Однако потенциалы, которые были обнаружены в течение перфузии, в значительной степени свидетельствовали о происходящем разрушении перфузируемой нервной ткани, что весьма затрудняет установление корреляции между биоэлектрической активностью клеток Пуркинье и количественным выходом ГАМК [523]. Применение различной техники для сбора ГАМК с поверхности мозга также является причиной противоречивых данных. Определенное значение имеет разница в концентрации ГАМК в ткани мозга и в перфузируемой жидкости. Так, относительное количество ГАМК, собранное в течение 1 ч, было меньше примерно на одну треть по сравнению с ее содержанием во фракции, собранной в период лишь 10 мин.

Требуется более полное знание о структуре синаптических пузырьков, содержащих ГАМК. Дальнейшая разработка методов выделения и очистки и определение их функциональных свойств позволит установить их конкретную роль в механизме освобождения ГАМК. Действие ионов кальция на высвобождение ГАМК вряд ли обусловлено лишь процессами диффузии и обмениваемости соединений через мембраны. Ее концентрация в спинномозговой жидкости (СМЖ) и в крови весьма мала, так что локальные нарушения в проницаемости сосудов вряд ли могут быть ответственными за выход ГАМК в синаптическую щель. Освобождение

структуру и функцио-
лированных нервных
нервных образований
го центрифугирования
ой митохондриальной
врежденной мембраной
и, представляют увя-
освязанности обменных
урах со свойствами их
а процессы обменивае-
ов, связанных с импуль-
ны под влиянием прихо-
ой функцией тормоз-
й. Исследования с радио-
тормозами позволяют сле-
ГМК из нервных клеток
медиатора. Однако при
экспериментах с поглоще-
е все же требуется опре-
ГМК не строго специфиче-
ных окончаний. ГМК
ках, из которых мож-
ризации. Прямая перфу-
ГМК в перфуза-
и коры мозжечка. Одна-
в течение перфузии, в за-
происходящем разрушен-
есма затрудняет устано-
еской активностью клеток
ГМК [523]. Применен-
с поверхности мозга та-
данных. Определенное за-
ГМК в ткани мозга и в пер-
ельное количество ГМК
не примерно на одну трет-
ракции, собранной в перш-

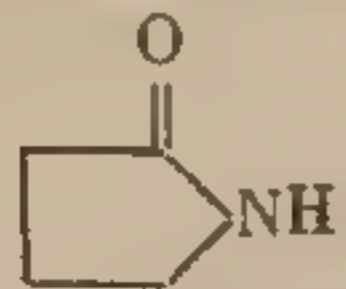
о структуре синаптически
ьнейшая разработка мето-
е их функциональных свойств
роль в механизме освобожд-
ия на диффузии и обмене
сами концентрации ГМК
Ее весьма мала, так что дока-
сосудов вряд ли могут да-
наптическую щель. Освобо-

ние ГМК несомненно связано с транспортом ионов при прохожде-
нии нервного импульса в окончание аксона, но вопрос о количестве
ионов кальция, необходимых для одного «квантового» выброса
ГМК, пока остается открытым. К тому же квантовое освобожде-
ние ГМК из синаптических пузырьков пока еще не показано,
хотя развитие миниатюрных тормозных потенциалов концевой
пластинки при ее воздействии наблюдали [375]. Таким образом,
при раздражении тормозных структур освобождение ГМК было
показано в коре больших полушарий и в IV желудочке головного
мозга. Процесс высвобождения ГМК из изолированных синапто-
сом при их деполяризации, обусловленной электростимуляцией
или ионами калия, зависит от ионов кальция, оказывающих спе-
цифическое пресинаптическое действие на выход медиатора.

ГЛАВА ШЕСТАЯ

МЕХАНИЗМ СИНАПТИЧЕСКОГО ТОРМОЖЕНИЯ ГАМК

Сравнительные исследования производных ГАМК позволили установить ряд зависимостей между их химическим строением и физиологической активностью. Введение ряда радикалов ($R_1—R_5$) в ее молекулу (рис. 8) вызывало уменьшение тормозного действия на синапсы вплоть до полного его исчезновения [563].

Замещение	Действие
$R_1 = -CH_3R$	Уменьшение
$R_1 + R_2 = -CH_3$	»
$R_1 + R_2 + R_3 = -CH$	Обращение
$R_4 = -CH_3$	Уменьшение
$R_4 = -\text{C}_6\text{H}_5$	Снятие
$R_4 = -HN_2$	Уменьшение
$R_5 = -NH_2$	Снятие
	Снятие
$R_1 = -\text{C}(=NH)NH_2$	Обращение и коре больших полушарий

Для проявления активности ГАМК требуются свободные аминокислотная и карбоксильная группы, так как ее аналоги с амидной связью почти не обладали активностью. Необходимость наличия у производных ГАМК свободной аминогруппы, а у производных ЯПА — свободной альдегидной группы для проявления их физиологической активности позволяет предполагать, что активность этих соединений связана с их участием в реакциях окисления—восстановления или переаминирования, требующих наличия свободной альдегидной или аминной группы. Оптимальным для тормозного эффекта является наличие группировки с расстоянием между ее активными группами в 4—6 атомов углерода, что, вероятно, соответствует расстоянию в 5—6 Å между точками рецептора. Введение хлора в α -положение и гидроксильной или фенильной группы в β -положение придает соединению седативные свойства и

обеспечивает прохождение через гемато-энцефалический барьер (ГЭБ). Нейротропная активность ряда липофильных эфиров ГАМК по характеру сходна с активностью ГАМК [85]. Липофильное производное ГАМК — продукт ее этерификации цетиловым спиртом — потенцирует эффект наркотических веществ, вызывает синхронизацию ЭЭГ и повышает устойчивость животных к гипоксии [49, 50]. Омыление сложноэфирной связи в организме происходит легче, чем освобождение связанных альдегидной или аминной групп. По-видимому, нейротропная активность цетилового эфира ГАМК связана лишь с прохождением через ГЭБ и последующим проявлением в мозге эффектов, свойственных ГАМК.

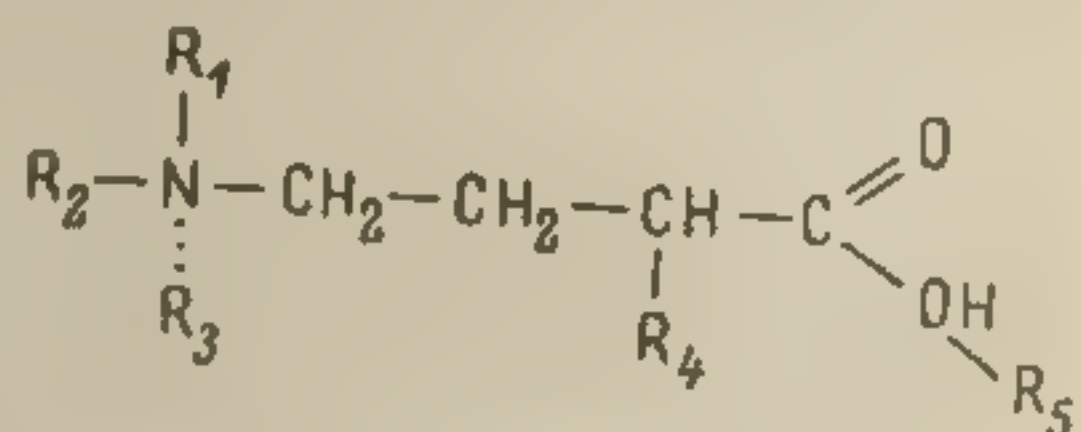


Рис. 8. Замещения (R_1-R_5) в структуре ГАМК.

Сравнительная неэффективность разветвленных или замещенных производных ГАМК объясняется тем, что боковые цепи мешают ее ориентации относительно точек рецептора. Для проявления эффекта ГАМК важно также соотношение анионного и катионного зарядов, из которых последний обуславливает тормозное действие, и стереоконфигурация молекулы. Вопрос о корреляции между физиологической активностью соединения и его молекулярной структурой является весьма сложным. Для выяснения такой связи недостаточно установить, позволяет ли электронная структура вещества связываться с соответствующими элементами нервной клетки, составляющими определенный рецептор. Необходимо также исследовать диффузионные свойства соединения, определяющие его способность проникать через биологические мембраны, которые в свою очередь зависят от электронной и пространственной структуры.

Конфигурация и конформация ГАМК

Физиологическое действие ГАМК в значительной степени определяется размером и формой ее молекул и зависит от оптической и геометрической изомерии и конформационных превращений. Теоретическое предсказание предпочтительной конфигурации ГАМК было впервые высказано в 1970 г. [415] на основании расчетов этой молекулы по методу молекулярных орбиталей (МО), который является приближенным квантовохимическим методом рассмотрения молекул.¹ Расчеты показали, что ГАМК и ее функциональный аналог мусцимол (изоксазол бетаин, выделенный из грибов *Amanita muscaria*) предпочитают конформацию, в кото-

¹ В основе метода молекулярных орбиталей (МО) лежит одноэлектронное приближение, использующее понятие о МО, которые описывают поведение каждого в эффективном поле, определяемом атомными ядрами и остальными электронами молекулы [19, 60].

рой амидные и метиленовые группы находятся в *транс*-положении, а карбоксильная группа может свободно вращаться на 360° (рис. 9, а). Молекула ГАМК представлена как цвиттерион с центрами зарядов (N^+ и O^-), расположенными на расстоянии 5—6 Å друг от друга. Для мусцимола это расстояние составляло 5.8 Å. В работе было также предсказано, что фармакофор ГАМК, взаимодействующий на общий рецептор, должен, видимо, содержать эти два заряженных центра, которые отстоят один от другого на расстояние по крайней мере 5—6 Å. Таким образом, эти расчеты по методу Хюккеля говорили о вытянутой (развернутой) конформации ГАМК.

Теоретические расчеты, проведенные по более точному методу (Perturbative configuration interaction using localized orbitales),

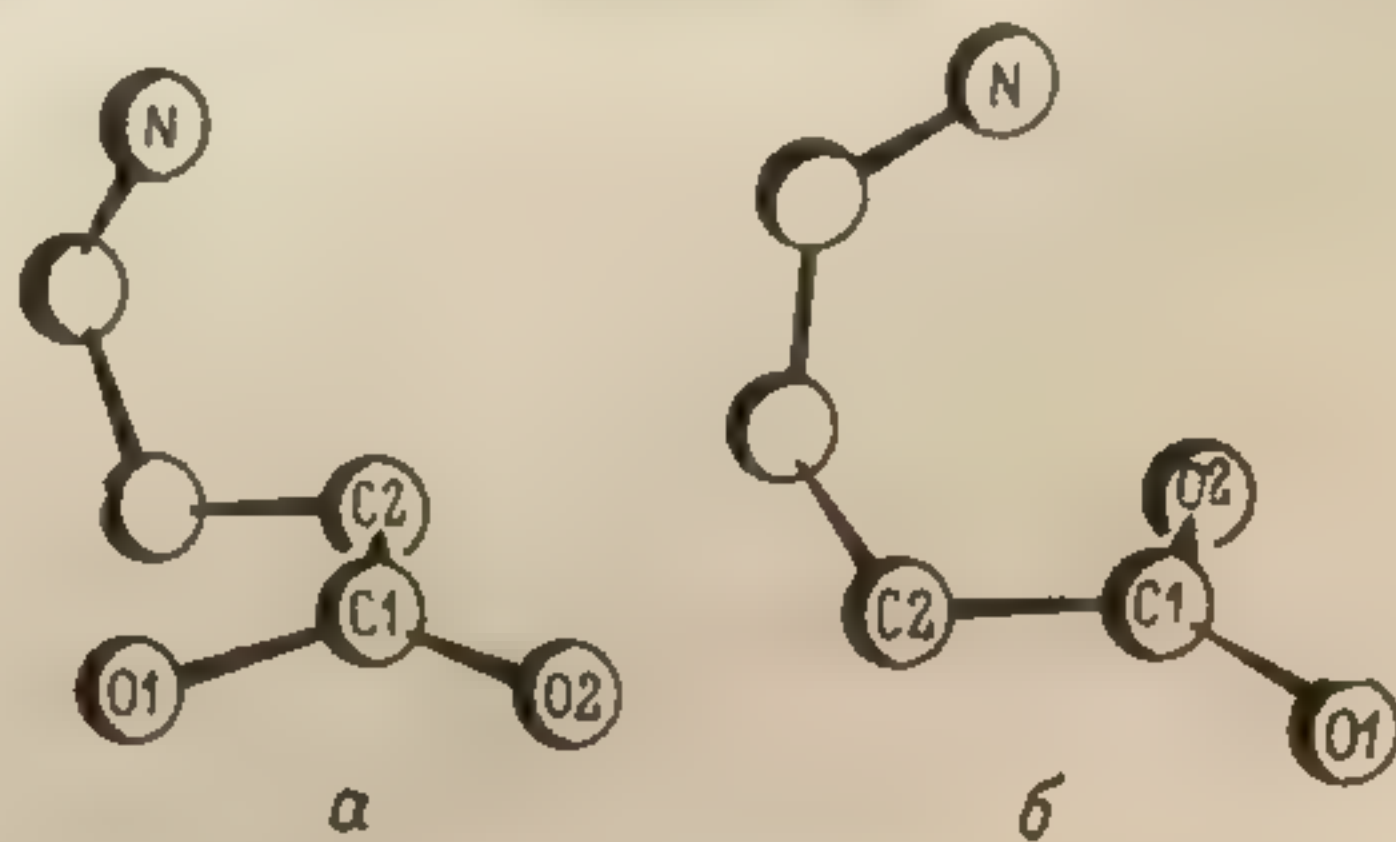


Рис. 9. Скелет молекулы ГАМК.

а — вытянутая форма [212]; б — свернутая форма [636].

который позволяет провести одновременное изучение δ -электронов, участвующих в простых связях, и π -электронов, участвующих в двойных связях, показали, что свернутая конформация ГАМК является наиболее устойчивой [561]. В соответствии с этим методом вытянутая конформация на 54 ккал/моль превышает общую минимальную энергию, что говорит о значительном предпочтении свернутой конформации для изолированной молекулы (т. е. сближения ионных концов). Эти данные противоречат результатам метода МО. Следует отметить, что конформация изолированной молекулы может значительно отличаться от конформации в кристаллах или в растворе, особенно для цвиттерионного состояния.

На основании стереомodelей Дрейдинга была отмечена аналогия расстояний, разделяющих два заряженных центра в ГАМК и мусцимоле [212], и предложена альтернативная конфигурация ГАМК [636] с расположением атомов азота под углом 40° к плоскости, в которой лежат три атома карбоксильной группы ГАМК (рис. 9, б). Эта конформация ГАМК и расположение ее функциональных групп, по-видимому, не противоречит данным ЯМР (ядерный магнитный резонанс) [88], показавших, что протоны

амино- и карбокси-групп обмениваются в присутствии электролитов и обмен ускоряется при добавлении натрия.

Кристаллографическое изучение ГАМК подтверждает, что она находится в цвиттерионной форме (твердая фаза) [636—638, 662]. ГАМК образует призматические кристаллы с т. пл. 203° . Рассмотрение молекулярной упаковки ячейки и конформации ГАМК предполагает определенное взаимодействие между группами NH_3^+ и COO^- в ее молекуле. Установлено наличие некоторой свернутости ее молекулы с центрами зарядов 4.5 \AA или менее. Возможно также образование водородной связи длиной $2.7\text{—}3.1 \text{ \AA}$ с отклонением от линейности между $\text{N—H} \dots \text{O}$ не более 25° . Не исключена возможность раздвоения водородной связи между соседними молекулами, что согласуется с т. пл. ГАМК. В кристаллическом гидрохлориде ГАМК существует в катионной форме $\text{HOOC}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_3^+$ [638]. В этих кристаллах катионная группа всегда находится в *транс*-положении по отношению к цепи углеродных атомов, а конформация вдоль связи $\text{C}_2\text{—C}_3$ либо *гош*- либо *транс*-. Таким образом, молекула ГАМК достаточно гибка и, по-видимому, может существовать во многих различных конформациях. На основании рентгеноструктурного анализа гидрохлорида ГАМК было показано наличие *транс*- или полностью вытянутой структуры ее молекулы [675, 676].

Ван Гельдер [687], рассматривая важные для рецептора стерические размеры гамма-атомов водорода в ГАМК, а также то, что транспорт через стенки ячейки зависит от диаметра гидратированных ионов натрия и хлора, предсказал свернутую конформацию ГАМК, которая соответствует пространству в $3.7\text{—}4.5 \text{ \AA}$, создаваемому в мембране. Он отметил, что ГАМК может, вероятно, принимать специфическую молекулярную конформацию при взаимодействии с рецептором.

Вопрос о предпочтительной конформации ГАМК изучали [131] при рассмотрении действия на спинные нейроны кошки ацетилевого аналога ГАМК — 4-аминотетроловой кислоты (4-АТК), в которой линейность тройной связи фиксирует четыре атома углерода так, что заряженные центры расположены на расстоянии $5.2\text{—}5.8 \text{ \AA}$. 4-АТК не может принять свернутую конформацию, соответствующую рецептору ГАМК [687], или альтернативную модель [637]. Однако 4-АТК действует подобно ГАМК, а бикикуллин является для нее, как и для ГАМК, антагонистом. Выявленные факты поддерживают положение о развернутой конформации ГАМК. В водных растворах при pH 7.0 ГАМК состоит из смеси обеих ее конформационных состояний: в случае свернутой конформации геометрическое отделение NH_2 от COOH равно 2.4 \AA или же 4.8 \AA — для развернутой пространственной структуры, с которой связана физиологическая активность ГАМК [603, 604].

Расширенным методом Хюккеля были определены две энергетически выгодные конформации БОГАМК [414]. Первая характе-

ризуется углом $C-C=180^\circ$, свободным вращением карбоксилатной группы и расстоянием $5-6 \text{ \AA}$ между оиевой группой и карбоксилатным O. Эта *транс*-конформация идентична предсказанной ранее структуре ГАМК [415] и согласуется с кристаллографическими исследованиями [676, 677]. Для второй конформации характерен угол $C-C=300^\circ$ с фиксированным положением карбоксилатной группы (угол $CO-C=120^\circ$). Вторая конформация (*гош*-конформация) соответствует данным по изучению кристаллической структуры ГАМК [636]. Результаты расчета конформационной структуры ряда аналогов ГАМК (гидразинпропионовая и имидазолуксусная кислоты, таурин, гомотаурин) свидетельствуют, что все эти соединения, за исключением таурина, предпочитают конформацию, в которой имеется аналогичная группировка, обеспечивающая, как предполагают, фармакологическую активность ГАМК. Эта фармакофорная группа содержит оиевую группу, отстоящую от атома кислорода на $5.8 \pm 0.2 \text{ \AA}$.

Конформация бикукуллина (БКК)

В последнее время значительное внимание уделяется изучению структурных характеристик ингибиторов ГАМК с целью установления подобия агонистов и выявления фармакофорной

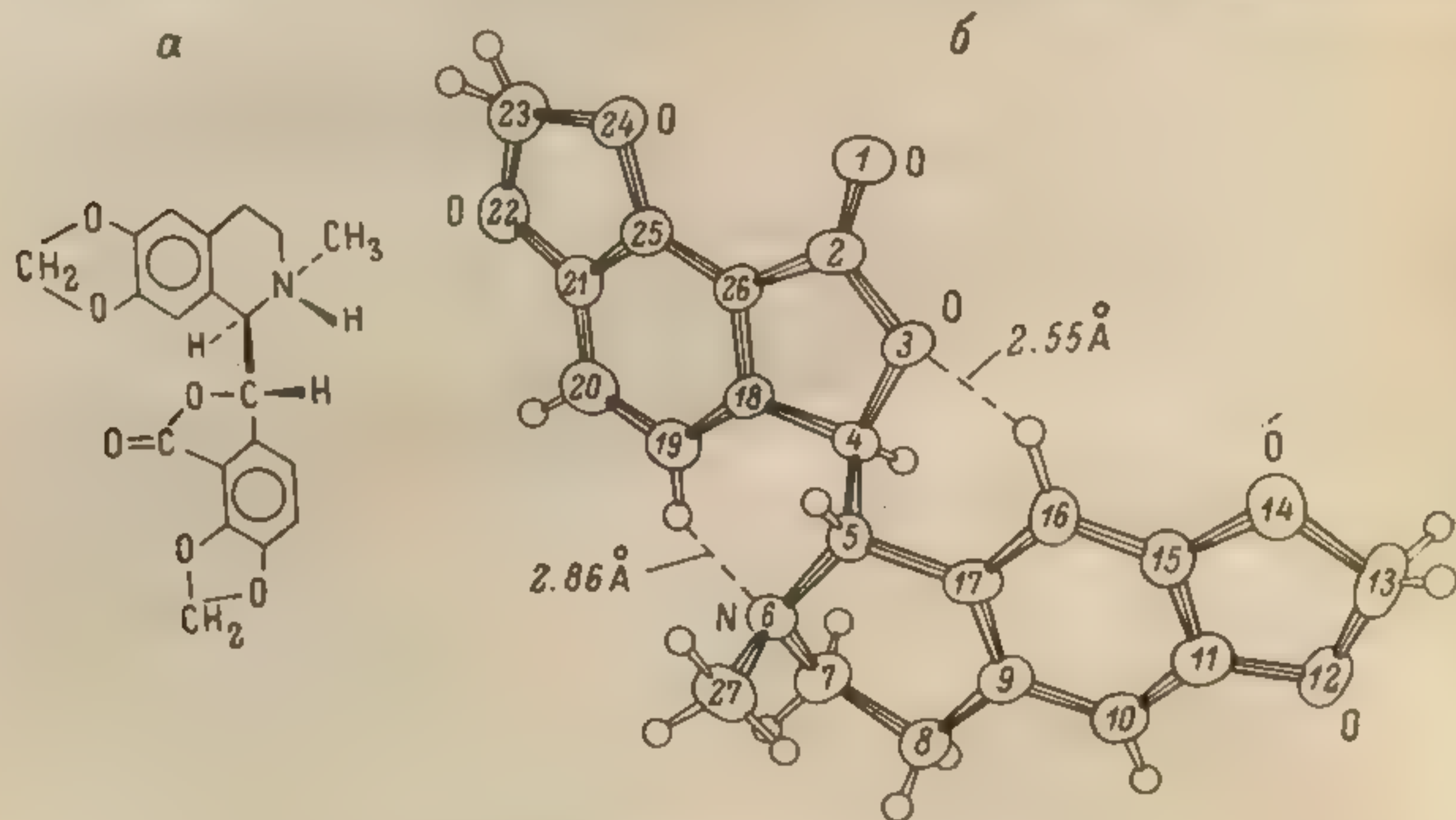


Рис. 10. Алкалоид бикукуллин.

■ — протонированная молекула; б — пространственное строение молекулы в кристалле [309].

группы ГАМК. Наибольший интерес представляет строение БКК — растительного алкалоида фталид-изохинолинового ряда, выделенного из *Coridalis species* (рис. 10, а). БКК оказался наиболее специфическим антагонистом депрессивного действия ГАМК из ряда

испытанных алкалоидов судорожного эффекта, содержащих изохинолин и потенциально способных соединяться с рецепторами ГАМК. В дальнейшем были сделаны попытки объяснить антагонистические свойства БКК по отношению к ГАМК их стереохимическим соответствием, т. е. тем, что часть молекулы БКК должна быть изостерична биологически активной конформации ГАМК, что позволяет ей занимать часть рецептора ГАМК. Рассмотрение молекулярных моделей ГАМК и БКК показало, что атом азота и карбоксильная группа $O=C-O$ у ГАМК могут быть точно изостеричны с атомом азота и группировкой $O=C-C$ [131, 212] или $O=C-O$ [636]. Таким образом, избирательный антагонист ГАМК алкалоид БКК имеет определенную структурную аналогию с частными конформационными особенностями ГАМК.

По всей вероятности, ранние модели предпочтительной конформации БКК были основаны на некорректной конфигурации БКК и представляли лишь диастереомеры его структуры [309]. Это было определено при анализе дифракции рентгеновских лучей кристаллическим БКК, что, однако, не отражается на установлении изостеричных групп у ГАМК и БКК. На рис. 10, б изображено пространственное строение молекулы БКК в кристаллическом состоянии, рассчитанное на ЭВМ. Наибольший интерес представ-

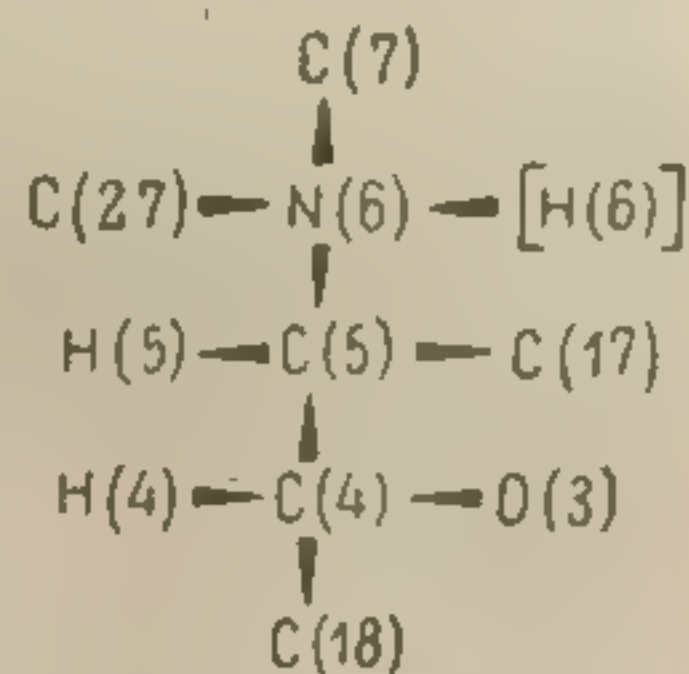


Рис. 11. Схема относительной конфигурации асимметрических атомов в бикукуллине [309].

ляет относительная конфигурация асимметрических атомов углерода в его молекуле. Рис. 11 показывает схематически центральную часть молекулы БКК, которую обычно сравнивают с молекулой ГАМК. Установлено, что в этой конформации N (6) и O (3) антиперипланарны (почти *транс*-) по отношению к связи C (4)—C (5). Полностью развернутая (все *транс*-) форма ГАМК требует только слабых напряжений для соответствия с конформацией БКК в кристаллическом виде. При этом карбоксил ГАМК изостеричен с O (1), C (2) и C (26). Известно, что ГАМК может существовать в развернутом виде, например в случае ее комплекса с двухвалентной медью [662]. Физиологическая активность некоторых аналогов ГАМК также предполагает необходимость существования у них развернутой конформации [131]. Для определения правильной предпочтительной конформации были использованы расчеты по методу МО и данные парамагнитного резонанса для протонированного БКК и его метохлорида в растворе [136, 414]. Для БКК, протонированного по атому азота, выявлена предпочтительная конформация с протоном в *цис*-положении относительно лактонового кольца. Наиболее низкий уровень обнаружен для случая *цис*-положения с двугранным углом 90° между ароматическими кольцами. В этой конформации расстояние между онейвой группой и карбонильным кислородом составляет 5.6 \AA , что

указывает на наличие у БКК структурных черт и размеров, соответствующих для появления рецепторной активности антагониста ГАМК. Вращение вокруг связи С (4)—С (5), вероятно, не свободное и, следовательно, должны существовать предпочтительные ротационные конформеры, причем они неодинаковы для солевого раствора и раствора свободного основания. Предпочтительной конформацией катионов является полукресло N-содержащего кольца с псевдоаксиальным расположением фталидного кольца.

Рентгеноструктурный анализ БКК (1568 отражений, $R=0.042$) обнаружил, что его экспериментальная структура отличается от моделей, предлагавшихся ранее, конфигурацией при асимметричном С (4), что существенно изменяет конформацию молекулы [639]. Атомы N (6) и O (6) находятся в антиположении относительно связи С (4)—С (5). Часть молекулы БКК, изостеричная ГАМК, содержит два асимметрических центра. В связи с этим предполагалось [197], что оптические изомеры могут иметь различную фармакологическую активность. Поскольку ранее исследование проводилось лишь с (+)-формой БКК, то изучение физиологического действия (—)-формы [197] показало, что только (+)-форма метохлорида БКК оказывает антагонистическое действие как на депрессивные свойства ГАМК, так и на пресинаптическое торможение. Таким образом, хотя диапазон оптических свойств вряд ли влияет на межатомные расстояния скелета молекулы, биологическая активность этого соединения зависит от абсолютной конфигурации относительно асимметрических центров. Эти результаты предполагают, что при любой найденной предпочтительной конфигурации БКК и его метохлорида конформация (2)-изомера должна быть более изостерична предпочтительной биологически активной конформации ГАМК, чем (—)-энантиомер.

ГАМК-рецептор

Реализация тормозного действия ГАМК на нервные структуры достигается взаимодействием с ее рецептором. Сведения о химической природе ГАМК-рецепторов носят весьма фрагментарный и в значительной степени умозрительный характер. Областью расположения этих рецепторов является, по-видимому, район пре- и постсинаптических мембран.

Протеолипид, имеющий высокое сродство с ГАМК, был выделен из мышцы креветки (*Artemisia longinaria*) [262]. Процесс связывания ГАМК с этим гидрофобным белком резко тормозился БКК, а мусцимол, пикртоксинин и хлор-фенил-ГАМК почти не влияли. Фракция гидрофобных белков, связывающих 0.4 пМ ГАМК- C^{14} /мкг белка, была выделена из экстракта мембран нервных окончаний коры больших полушарий крысы [289]. БКК ($4 \cdot 10^{-4} \text{ М}$) конкурентно тормозил ($K_i=273 \text{ мкМ}$) процесс связывания ГАМК- C^{14} с этой фракцией белков, однако Де Робертис не осмеливается утверждать, что эти белки соответствуют постсинаптическим ре-

цепторам ГАМК. Специфическое связывание ГАМК-Н³ было показано во фракции синаптических мембран мозга крыс [729]. ББК тормозил связывание ГАМК, а пикротоксин, хотя и препятствовал процессу проведения ионов хлора, обусловленного действием ГАМК, не конкурировал с ней за рецепторные участки. Высокое сродство к местам связывания показал ее сульфoаналог — 3-амино-1-пропилсульфоная кислота. Наибольшее связывание ГАМК было обнаружено во фракциях, выделенных из мозжечка, таламуса, гиппокампа, коры больших полушарий, а наименьшее — во фракциях из продолговатого мозга на уровне моста и спинного мозга. Авторы установили, что региональное распределение ГАМК-Н³ в процессе ее связывания с синаптическими мембранами из мозга крыс может не соответствовать топографии содержания ГАМК в разных отделах мозга. Сравнительная поверхность постсинаптических мембран может быть различной в разных отделах мозга и не связанной с концентрацией ГАМК в соответствующих нервных окончаниях. В свою очередь рецепторы захвата ГАМК могут различаться от рецепторов, связанных с проявлением ее физиологической активности. Однако для 30 участков мозга обезьяны макаки резус характерно близкое соответствие между интенсивностью процесса связывания ГАМК с ее рецептором и уровнем ГАМК в этих отделах мозга [279]. По мнению Снейдера и соавторов, связывание ГАМК с синаптическими мембранами мозга млекопитающих, которое не зависит от ионов натрия, является ее взаимодействием с постсинаптическими ГАМК-рецепторами, и поглощение ГАМК, обусловленное стимулирующим эффектом ионов натрия, представляет собой ее накопление в глии. В разных районах мозга обезьяны обнаружены корреляция связывания ГАМК в синапсосамах с ее связыванием с рецепторами и активностью ГДК.

Ионизированное состояние молекулы ГАМК, меняющееся в зависимости от рН среды, обуславливает специфическую сорбцию ее молекул на внешней стороне мембраны, где натрий доминирует как катион. Точки связывания ГАМК с натрием, вероятно, служат теми рецепторными участками на мембране, где адсорбированная ГАМК проявляет свои физиологические эффекты. Эта форма связанной ГАМК свободно обменивается с ГАМК, находящейся в растворе. Более прочно связанная ГАМК содержится в нервных окончаниях. Структурными элементами, избирательно поглощающими ГАМК, могут быть тела нервных клеток или их дендриты и, возможно, особые глиальные клетки, присутствующие только в сером веществе [507]. Ионы натрия, обеспечивающие активное связывание ГАМК на поверхностях клеточной мембраны, позволяют эндогенной и наружной ГАМК проходить через мембранный барьер. Для прохождения ГАМК через липоидную фазу мембраны требуется затрата энергии для разрыва водородных связей молекул ГАМК с водой. Переход ее во внутреннюю среду цитоплазмы клеток мозга также нуждается в преодолении

энергетического барьера для образования новых водородных связей ГАМК с водой. При рН среды 7.3—7.4, оптимальной для адсорбции ГАМК нервной тканью, как аминная, так и карбоксильная группы ее несут максимальный заряд, вследствие чего могут возникать электростатические связи с заряженными группами белковых молекул, составляющих мембрану. Этот активный процесс адсорбции ГАМК находится в определенной связи с метаболизмом нервных клеток, с физико-химическими свойствами собственно ГАМК (ее зарядом, пространственным расположением составляющих ее атомов и степенью растворимости в жирах и водной среде) и с целостностью поверхностной структуры мембран, активность которых не идентична механизму ГЭБ, препятствующего проникновению ГАМК в мозг. Роль барьеров для противодействия поступлению в мозг ГАМК при ее введении внутрь выполняют эпителий желудочно-кишечного тракта и почечных канальцев, мембрана, выстилающая капилляры мозговых сосудов (ГЭБ) и барьер между кровью и ликвором. Факт плохого проникновения ГАМК в головной мозг есть проявление общей закономерности устройства ЦНС, заключающееся в активном противодействии поступлению извне тех веществ, которые в процессе эволюции приобрели особенно важную физиологическую роль в функциональной деятельности мозга.

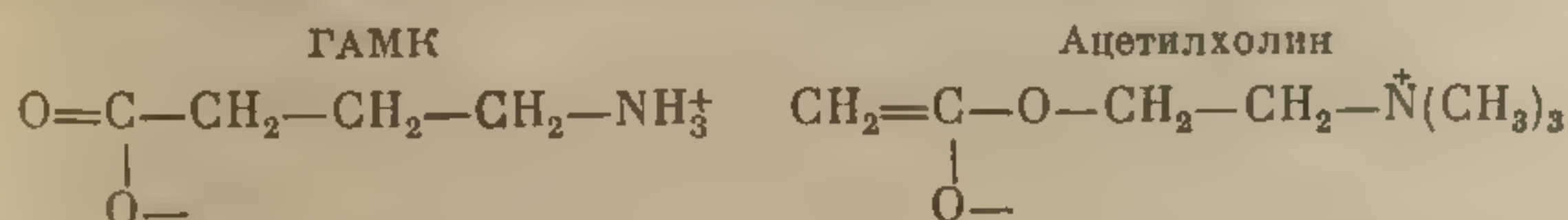
Участие ГАМК в пре- и постсинаптическом торможении

Поведение ГАМК как медиатора торможения зависит от ряда факторов, таких как дипольный момент, плотность диполя и синапсе, диэлектрическая пропускаемость и синапсе, удельная электропроводность ГАМК и размеры синапса. ГАМК показывает высокую постоянную поляризацию и низкую индуцируемую поляризацию, от которой линейно зависит ее удельная проводимость [302, 303, 350, 714]. Конформации ГАМК и возбуждаемого медиатора — ацетилхолина должны зависеть от диэлектрических характеристик синаптического пространства. Функция ГАМК как медиатора торможения проявляется, если уровень ее потенциала равновесия становится более отрицательным, чем порог возбуждения.

Пресинаптическое торможение. Угнетение ВПСР может происходить при отсутствии изменений в величине мембранного потенциала за счет стойкой деполяризации возбуждающих пресинаптических окончаний. Эта деполяризация вызывается аксо-аксонными синапсами и в результате уменьшается величина пресинаптического импульса, который оказывается субкритическим для генерации пикового потенциала. Впервые Фрэнк и Фуорте [300] обозначили как «пресинаптическое торможение» это уменьшение ВПСР, обусловленное деполяризацией пресинаптических волокон [91, 92, 272, 273]. Предполагается, что в пресинаптическом торможении принимают участие обнаруженные в таламусе [105]

и в клиновидном ядре [104] вставочные нейроны с ответами, соответствующими медиатору торможения. По-видимому, возбудимые окончания вставочных нейронов образуют синапсы на частично деполяризованных пресинаптических волокнах. В случае прихода нервного импульса они будут освобождать меньшее количество ацетилхолина, чем обычно при том же времени. По всей вероятности, тормозный аксон имеет концевые ветви также и разветвлениях возбудительного нерва, с которыми они вступают в контакт, где и выделяется ГАМК. Тем самым ГАМК действует на возбудимое пресинаптическое нервное окончание, уменьшая секрецию ацетилхолина. По мнению Дуделя и Куффлера [271], действие ГАМК на соседние возбуждающие волокна связано с повышением проводимости их постсинаптической мембраны по отношению к ионам хлора. В результате уменьшения величины возбуждающего импульса понижается частота спонтанного выброса квантов ацетилхолина.

Возможность конкуренции ГАМК и ацетилхолина за рецепторные участки синаптической мембраны, воспринимающие эффект медиатора возбуждения, обусловлена соответствием конформации ГАМК с энольной формой ацетилхолина.



В мускариновом варианте ацетилхолин (рис. 12) напоминает развернутую конформацию ГАМК [412].

За счет взаимодействия ГАМК с холинергическим рецептором достигается эффект, связанный с уменьшением числа квантов медиатора возбуждения, но без изменения размера кванта, освобождаемых с нервным импульсом. При взаимодействии ГАМК с ацетилхолиновым рецептором ее катионная и анионная группы связываются соответственно с анионным и катионным участками рецептора за счет вандерваальсова и ионного взаимодействия. Возможно также образование водородной связи с кислородом карбоксильной группы и дипольного взаимодействия с углеродом карбонильной группы ГАМК (рис. 13). Однако конкурирующее торможение должно вызывать уменьшение величины квантовых реакций, но не числа квантов, высвобождаемых нервным импульсом или частоты их спонтанного выброса [91, 270]. Напротив, пресинаптическое торможение приводит к уменьшению числа высвобождаемых квантов без изменения их величины [270]. Количество квантов ацетилхолина, выделяющихся на один импульс, вычисленное из внеклеточных синаптических потенциалов, уменьшается при действии ГАМК, хотя размер кванта оставался неизменным [472]. В настоящее время пока еще не имеется конкретных данных, объясняющих и терминах обмена веществ с количественными показателями механизм действия ГАМК и пресинап-

тическом торможении. Можно лишь указать, что эффект ГАМК, связанный с уменьшением числа квантов ацетилхолина, освобождаемых с нервным импульсом, обусловлен увеличением проницаемости возбудимых нервных окончаний в отношении ионов хлора. Это действие будет снижать деполяризацию пресинаптических окончаний при вхождении нервного импульса и вызывать снижение секреции ацетилхолина.

Постсинаптическое торможение. Понимание функциональных особенностей синаптических структур — установление роли

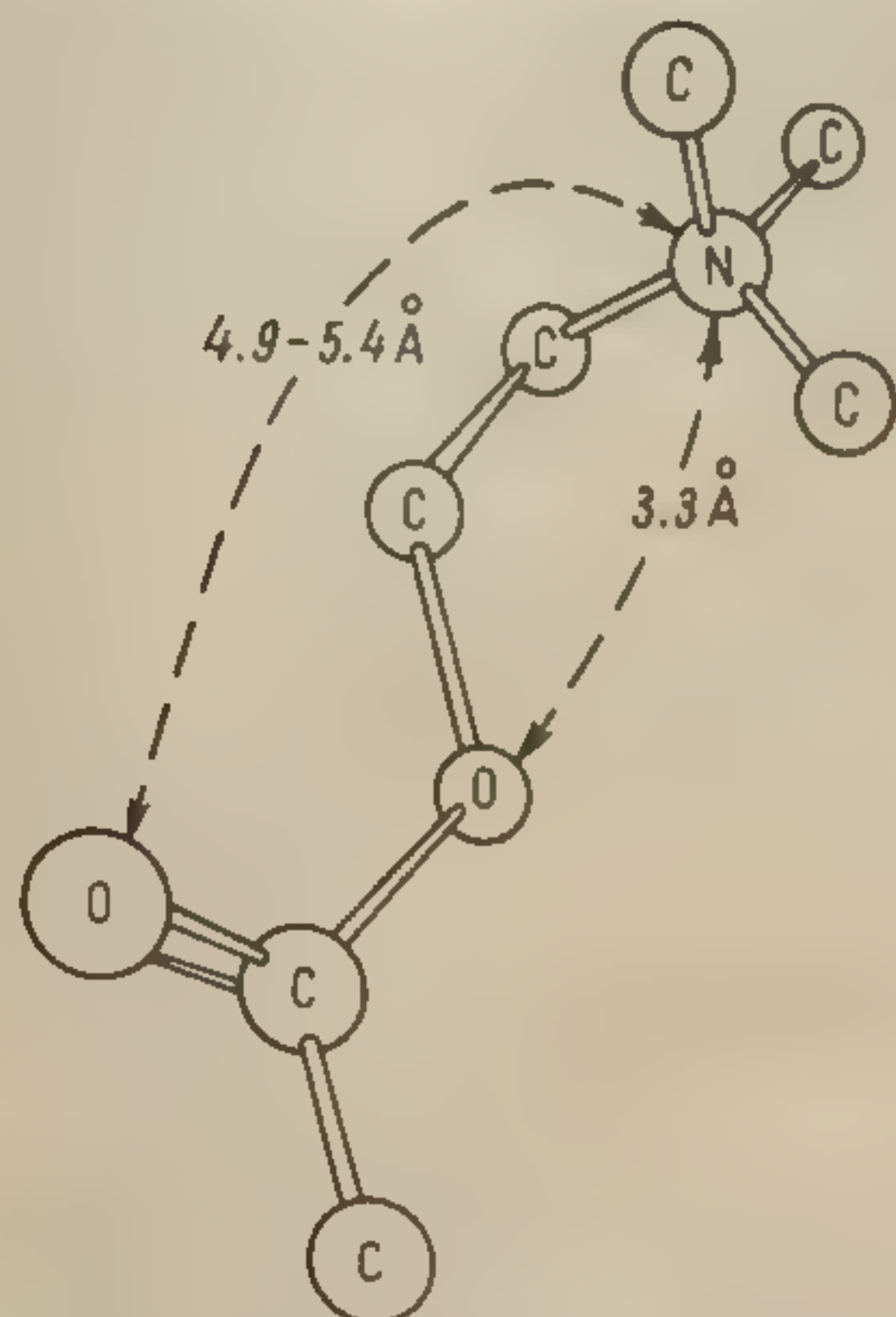


Рис. 12. Конформация ацетилхолина. «Мускариновый» вариант [413].

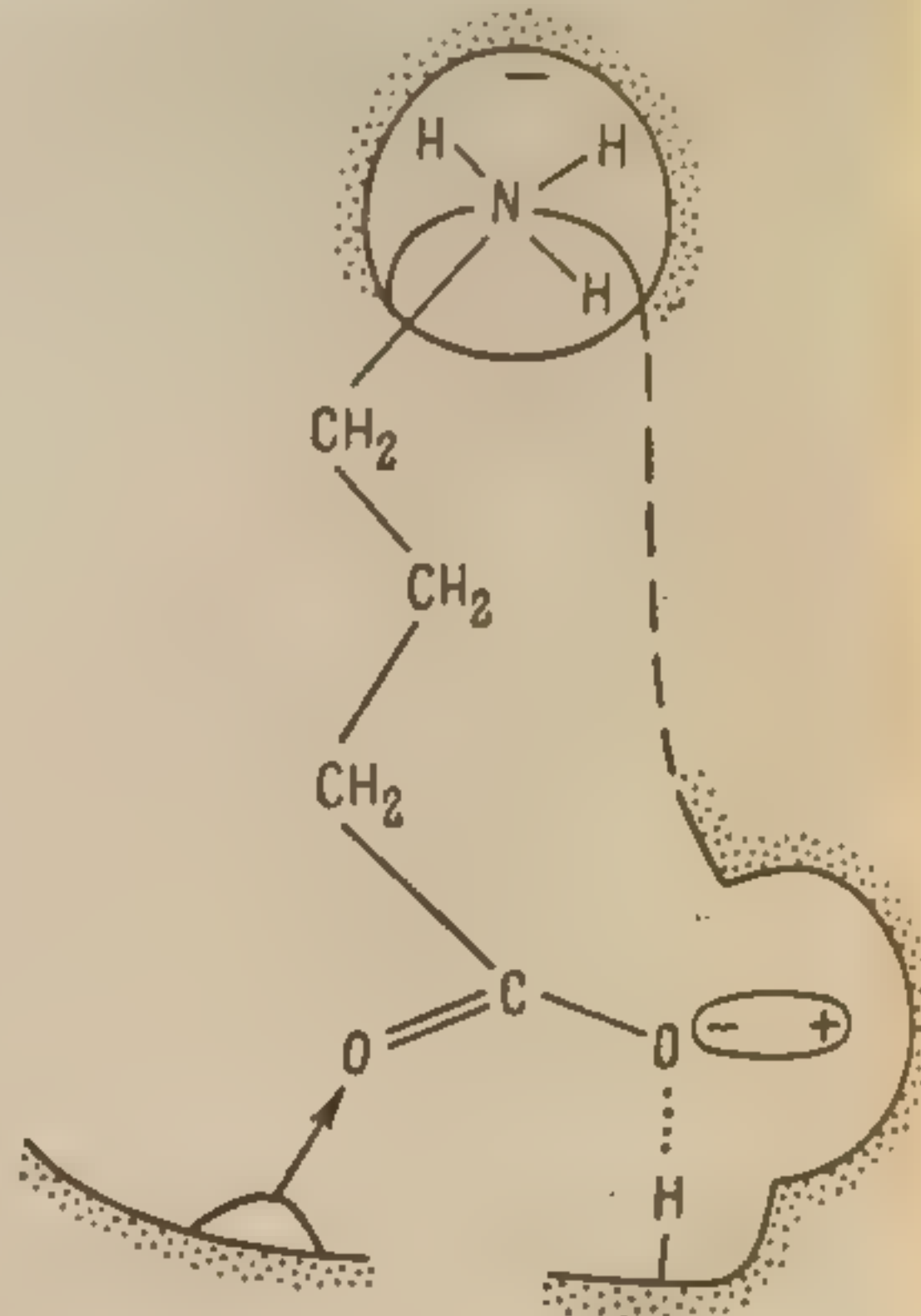
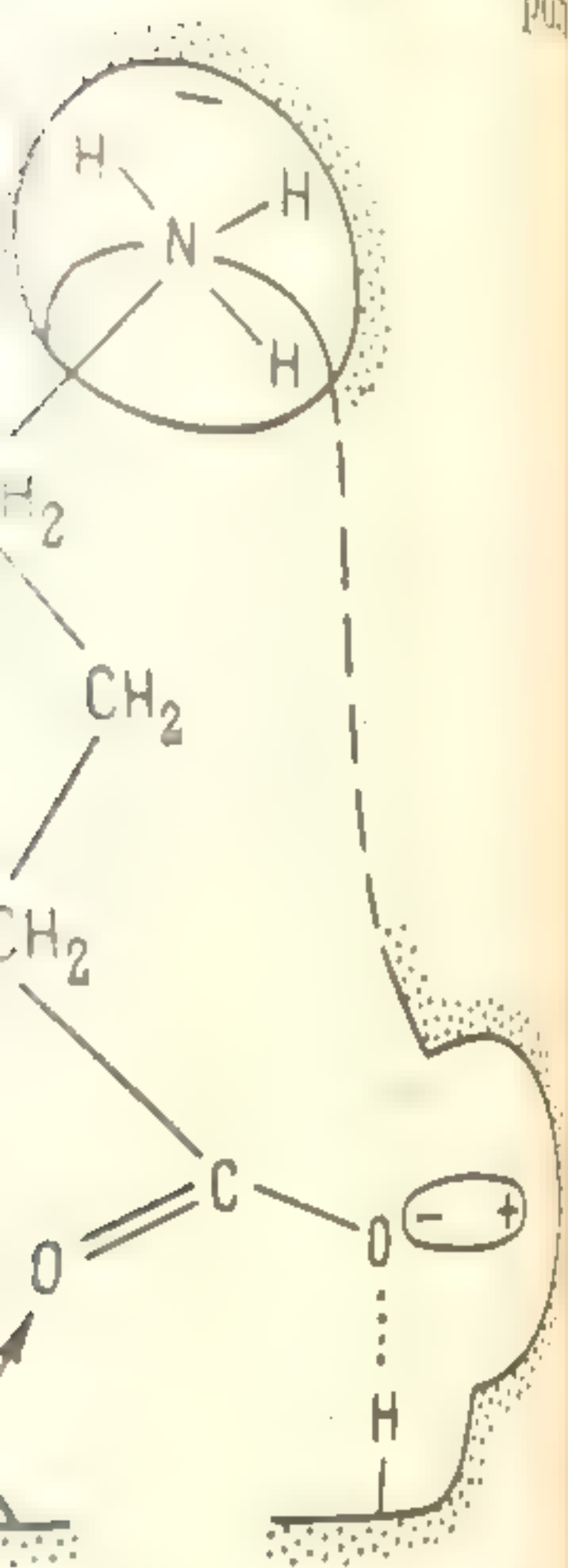


Рис. 13. Обобщенная схема взаимодействия ГАМК с ацетилхолиновым рецептором.

Объяснение в тексте.

ГАМК в процессе постсинаптического торможения связано с молекулярной организацией мембран нервной клетки и механизма их проницаемости. Липопротеидный комплекс представляет основную строительную и функциональную единицу биологической мембраны. Роль липидов в основном состоит в придании белкам мембраны конформации, обеспечивающей их активность и возможность взаимодействия за счет ионных, поляризационных и электростатических сил. Большая часть липидов мембраны представлена фосфолипидами, полярные группы которых обеспечивают ее стабилизацию посредством связывания с белками. В этих взаимодействиях принимают участие различные группы: фосфатические, карбоксильная и аминная группы фосфатидилсерина образуют ионные связи, обладающие способностью диссоциировать, четвертичный атом азота фосфатидилхолина и аминная группа

что эффект ГАМК
ацетилхолина, освобож-
днением проница-
отношении проница-
изацию пресинапти-
пульса и вызыва-
функциональные ро-
становление ро-



обобщенная схема вза-
я ГАМК с ацетилхо-
ым рецептором.
яснение в тексте.

ожения связано с
й клетки и механиз-
лекс представляет
диницу биологичес-
ит в придании бел-
их активность и
их, поляризацию
липидов мембраны
ны которых обеспе-
ния с белками. В
ичные группы: фос-
с белками электро-
пы фосфатидилсер-
ностью диссоцииро-
на и аминная гру-

фосфатидилэтанолamina также участвуют во взаимодействии бел-
ков и липидов.

Существенную роль в придании мембране определенной проч-
ности и целостности имеют также ионы кальция, которые зани-
мают ее поры диаметром 4 \AA вследствие своей способности обра-
зовывать комплекс с ганглиозидами, составляющими структур-
ную единицу этих пор. Можно допустить, что ганглиозиды —
специфические компоненты мембраны, которые непосредственно
включены в процесс синаптического торможения. Церамидная
часть молекулы ганглиозидов внедрена в белки внутренней части
мембраны, с которыми она образует прочные гидрофобные связи
и потому плотно закреплена в ней. Несмотря на плотность упа-
ковки этих участков мембраны, создается такая структура, в ко-
торой жирно-кислотные остатки свободно вращаются и изгиба-
ются, т. е. эти участки обладают достаточной эластичностью и
текучестью. Изменения положения этих структур вызывают кон-
формационные изменения в близлежащих гидрофобно связанных
с ними белках. Примерный расчет Вольфа [717] показывает на-
личие $5 \cdot 10^{10}$ молекул ганглиозидов на нейрон коры больших полу-
шарий мозга человека. Поскольку в среднем на молекулу сфин-
гозина приходится две молекулы N-ацетилнейраминовой кислоты,
то число свободных карбоксильных групп на нейрон будет равно
 10^{11} . По всей вероятности, эти фиксированные отрицательные за-
ряды карбоксильных групп N-ацетилнейраминовой кислоты яв-
ляются рецепторными участками мембраны, так как показано
связывание ганглиозидами ионов натрия и калия в ткани мозга
и ускорение их транспорта из водной в липидную фазу [488, 690].
В регуляции транспорта ионов в нейрональных мембранах боль-
шое значение имеет цикл превращения тетра \rightleftharpoons три \rightleftharpoons ди \rightleftharpoons мо-
носиалоганглиозидов, осуществляемый ферментом нейрамини-
дазой. В состоянии относительного физиологического покоя ионы
кальция связаны с ганглиозидами, которые являются участком
для обмена ионов натрия в активной мембране нейронов. Вытесне-
ние ионов кальция из анионных групп ганглиозидов натрием
служит началом структурных изменений в мембране, которые
приводят к повышению ее проницаемости для катионов [359,
679, 717].

Схематичное изображение мембраны (рис. 14), в отдельных
локусах которой находятся рецепторы известных в настоящее
время 12 ганглиозидов, подчеркивает разницу расположения
групп в их молекуле, что определяет разный способ их связи с ме-
диаторами [74]. По-видимому, структура моно- и полисиалоган-
глиозидов специализирована для рецепции индивидуальных ме-
диаторов, так как сродство моно-, ди-, три-, тетра- и, возможно,
пентасиалоганглиозидов к различным медиаторам различно
[208, 719]. Топографическое изучение показало идентичность рас-
пределения ганглиозидов и ГАМК в нервной системе. Наибольшее
их содержание было обнаружено в коре, хвостом ядре и тала-

мусе. Ганглиозиды и ГАМК отсутствовали или находились в очень малых количествах в периферических нервах, в симпатической нервной системе и в белом веществе [466].

Без полного набора индивидуальных ганглиозидов нормальная функциональная деятельность головного мозга нарушается. Чрезмерное накопление какого-либо индивидуального ганглиозида вместо обычных 12 лишает мембрану нервных образований ее рецепторных способностей, связанных с проведением нервного импульса, и нарушает контакты в нейронных ансамблях, устойчиво связанных друг с другом [70, 156].

Функционирование клеточной мембраны, происходящей из внутриклеточных структурных элементов, тесно связано с общим

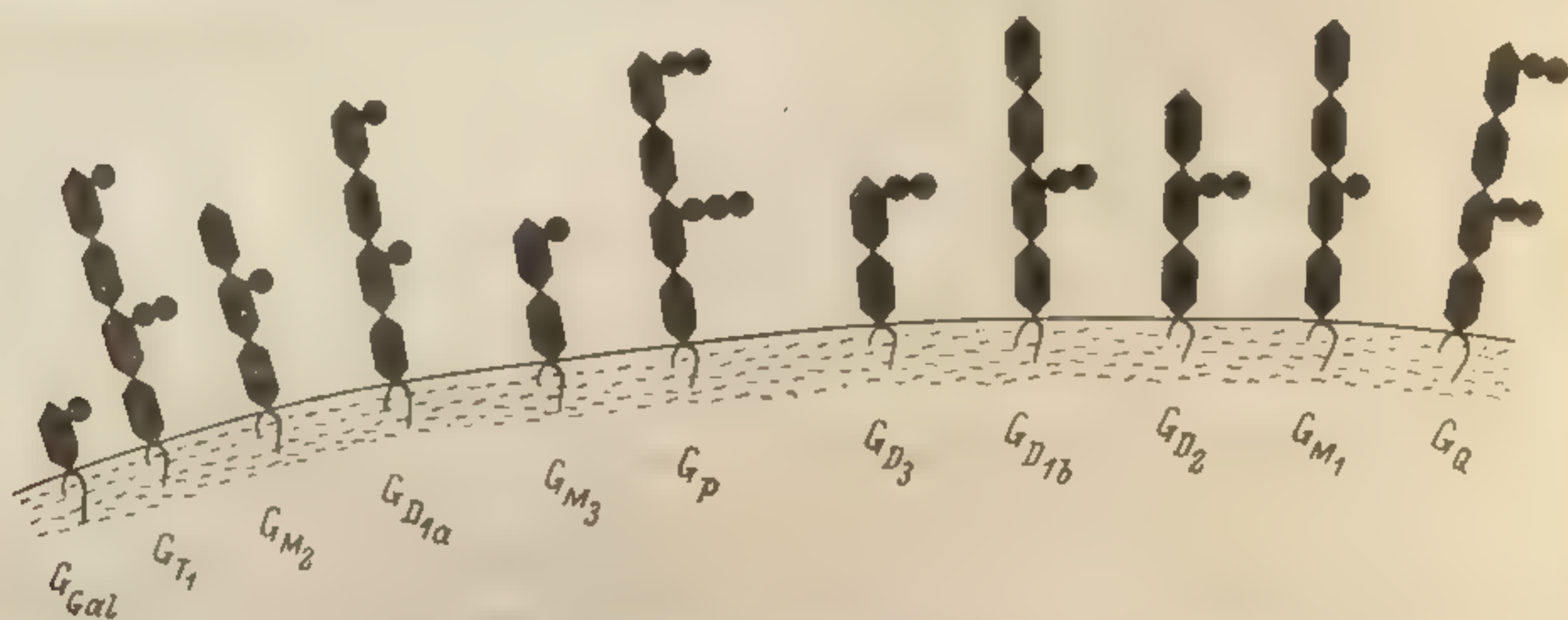
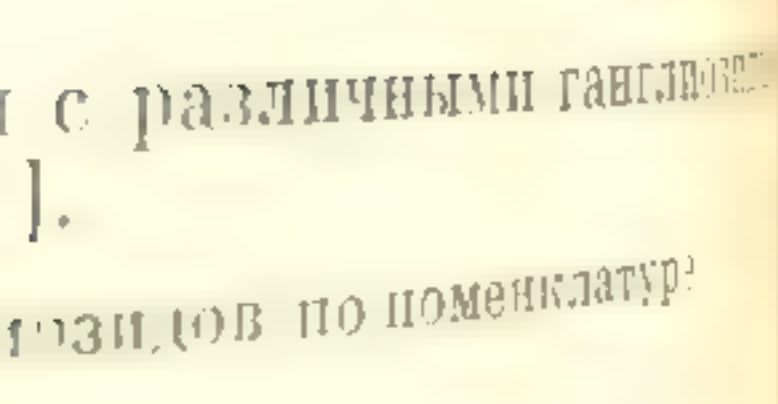


Рис. 14. Схематическое изображение мембраны с различными ганглиозидами на ее поверхности [74].

$GQ - G_{Gal}$ — названия индивидуальных ганглиозидов по номенклатуре Свеннерхолма [654].

обменом веществ в нервной клетке. Глиальные клетки осуществляют метаболический контроль возбудимости нейронов, поскольку гиперполяризация мембраны нейронов индуцируется метаболическим процессом глии, клетки которой могут адсорбировать ГАМК из кровотока мозговых сосудов [335]. Сходство в строении и порядке распределения зарядов ГАМК и полярных групп лецитина, фосфатидилэтаноламина и фосфатидилсерина, являющихся компонентами мембраны, обуславливает возможность их взаимодействия.

Приход импульса по аксону во время раздражения тормозных нервов вызывает освобождение свободной ГАМК в нервных окончаниях в квантовых единицах, соответствующих количеству сигнала в секунду. Спонтанное квантовое освобождение медиатора из тормозных нервных окончаний с развитием миниатюрных потенциалов концевой пластинки было показано Ивасаки и Флори [375]. Существенной ступенью в механизме высвобождения ГАМК является замещение связанных мембраной ионов кальция с ее внутренней поверхности. Повышение концентрации ионов натрия внутри нервной клетки или же уменьшение внекле-



ные клетки осуществ-
ти нейронов, посков
индуцируется метаб
ой могут адсорбиро
335]. Сходство в строе
К и полярных групп
сфатидилсерина, явля
влияет возможность
тормоз

раздражения тормозит ГАМК в нервных структурах, что способствует освобождению места для развития миниатюрных насекомых. Показано, что в механизме высвобождения мембранной оболочки, а также уменьшения концентрации веществ в ней.

71

вый тормозный эффект был отмечен при ионофоретическом введении фракции синапсом в количестве, равном 10^4 синапсом в течение 13 с, что было эквивалентно скорости высвобождения ГАМК, соответствующей 700—800 синапсом в секунду. Количество ГАМК в этом случае было не более $3.6 \cdot 10^{-15}$ М и составляло

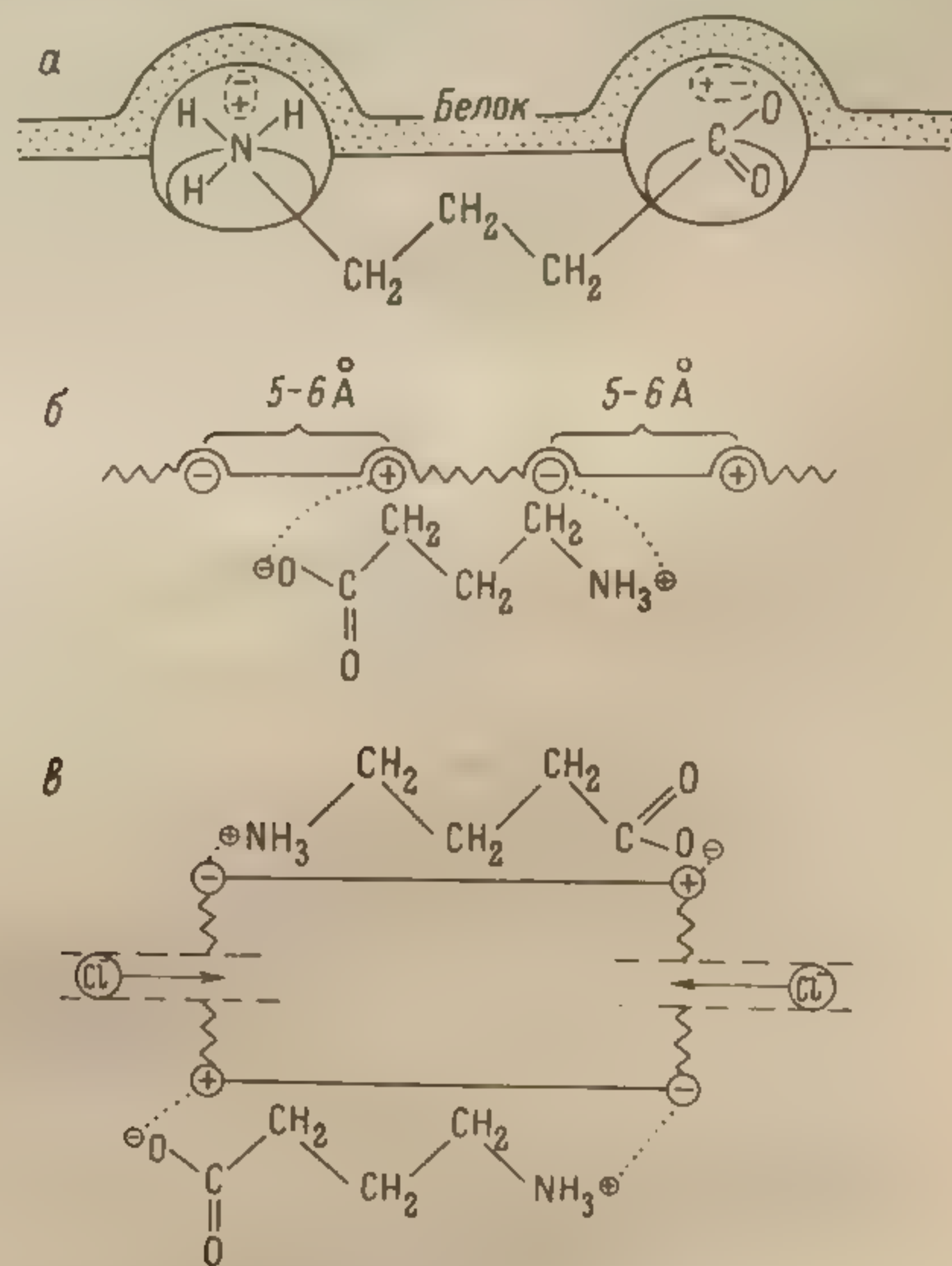


Рис. 16. Схема взаимодействия ГАМК с рецептором.

а — взаимодействие карбоксила и аминогруппы ГАМК с активными участками ГАМК-рецептора; б — линейное расположение двух ГАМК-рецепторов, взаимодействие с первой молекулой ГАМК; в — димерная структура ГАМК-рецептора; при взаимодействии еще двух молекул ГАМК открываются поры для ионов хлора.

самый нижний предел концентрации, еще эффективной при ионофоретическом введении [715].

Освободившаяся ГАМК диффундирует через синаптическую щель от пресинаптической мембраны к постсинаптической и взаимодействует с ее комплексами. В результате этого происходят диссоциация фосфолипидно-белкового комплекса мембраны и ее структурные преобразования, приводящие к изменению ее ионной проницаемости и к току ионов хлора через постсинаптическую мембрану (рис. 15) согласно электрохимическому градиенту [702].

В нервно-мышечном синапсе речного рака изменение проводимости мембраны происходило при взаимодействии двух молекул ГАМК с одной молекулой хеморецептора постсинаптической мембраны [663, 664]. По мнению Фельда [287], связь с рецептором осуществляют 4 молекулы ГАМК, что позволяет предполагать, что ее рецептор является тетрамером. Кинетическая оценка реакции ГАМК с ее гипотетическим рецептором на стехиометрической основе с применением константы сродства, теплоты активации, свободной энергии и энтропии активации показала, что для вероятности активирования рецептора необходимы три ее молекулы [169, 707—709, 712]. Анализ зависимости изменения в про-

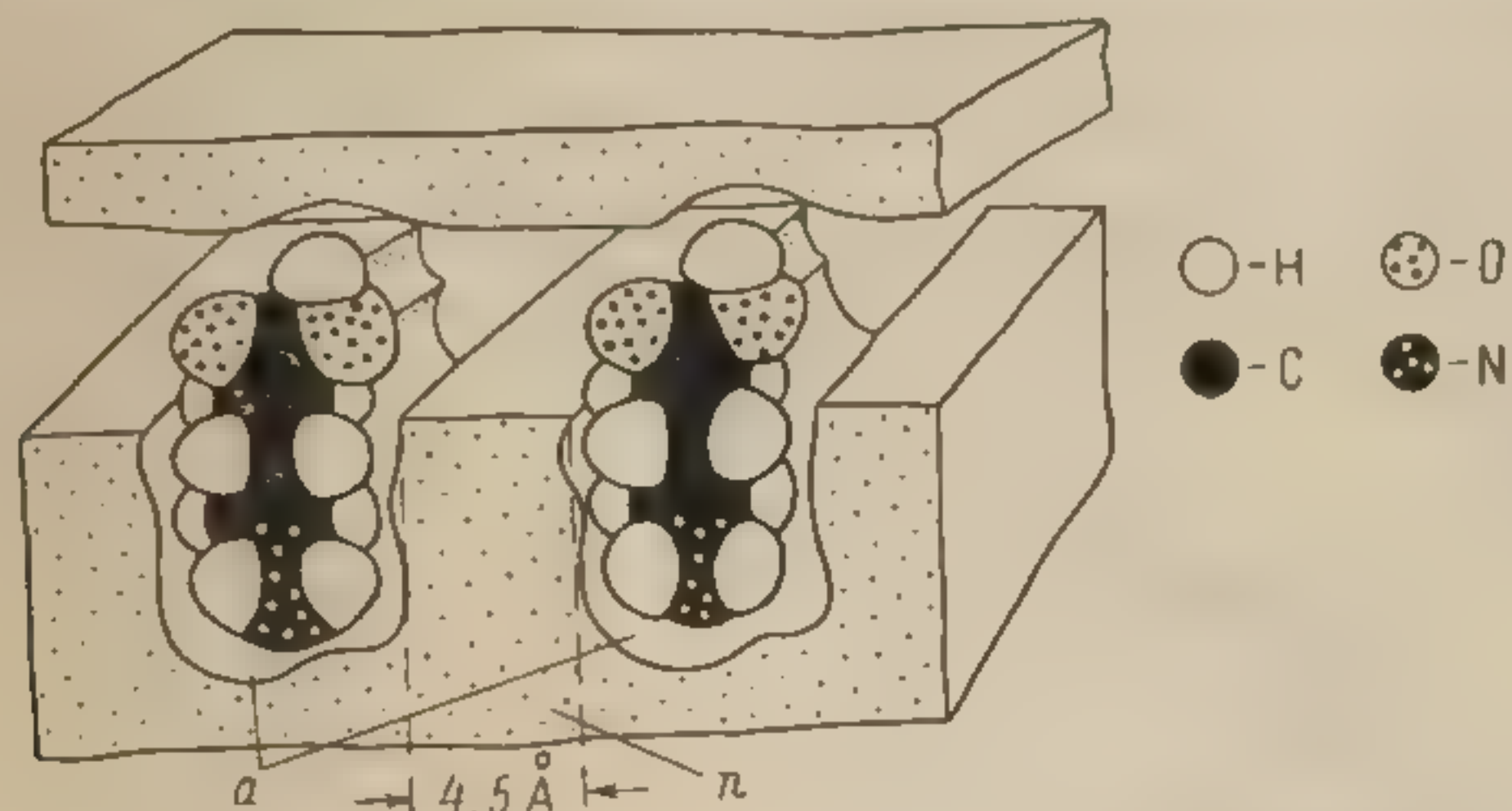


Рис. 17. Модель гипотетического ГАМК-рецептора с двумя молекулами ГАМК (а) ■ рецепторе.

H — атом водорода; C — атом углерода; O — атом кислорода; N — атом азота, n — образование поры в мембране.

водимости мембраны как функции от концентрации антагониста, примененного к тормозному ГАМК-синапсу в мышечных волокнах саранчи, подтвердил, что 3 молекулы тормозного медиатора взаимодействуют с рецептором и их эффект блокируется одной молекулой пикротоксина как антагониста ГАМК [713]. Схема взаимодействия молекул ГАМК с рецептором показана на рис. 16. Первая молекула, реагируя с рецептором, изменяет его пространственную структуру, что увеличивает сродство к нему для оставшихся двух молекул (рис. 16, б, в). При взаимодействии аминных групп ГАМК с анионными участками двух рецепторов, сгруппированных в димерный агрегат, ее гамма-углерод оказывает специфическое влияние, обуславливая диссоциацию фосфолипидно-белкового комплекса мембраны. При этом происходит отделение белковых структур, окружающих рецептор, на расстояние в $3.7-4.5 \text{ \AA}$, что соответствует диаметру ионов хлора [687]. Таким образом, за счет конформационных изменений мембраны в ней открываются специфические поры для ионов хлора (рис. 17). По-видимому, конформация ГАМК-рецептора зависит от взаимодействия его активных участков с α -углеродом (C^α) карбоксильной группы и γ -углеродом (C^γ) аминокетильной группы в молекуле ГАМК.

Расстояния между этими заряженными группами, в среднем равное 5.3—5.4 Å для ГАМК, мусцимола и 4-амино-транскротоновой кислоты, является одним из факторов, определяющих размеры пор, которые открываются в мембране для вхождения ионов [112]. Поскольку в растворе молекула ГАМК принимает различные пространственные конфигурации, то ее взаимодействие с рецептором для открытия пор определяется специфичностью конформации рецептора. ГАМК или ее аналоги посредством водородных мо-

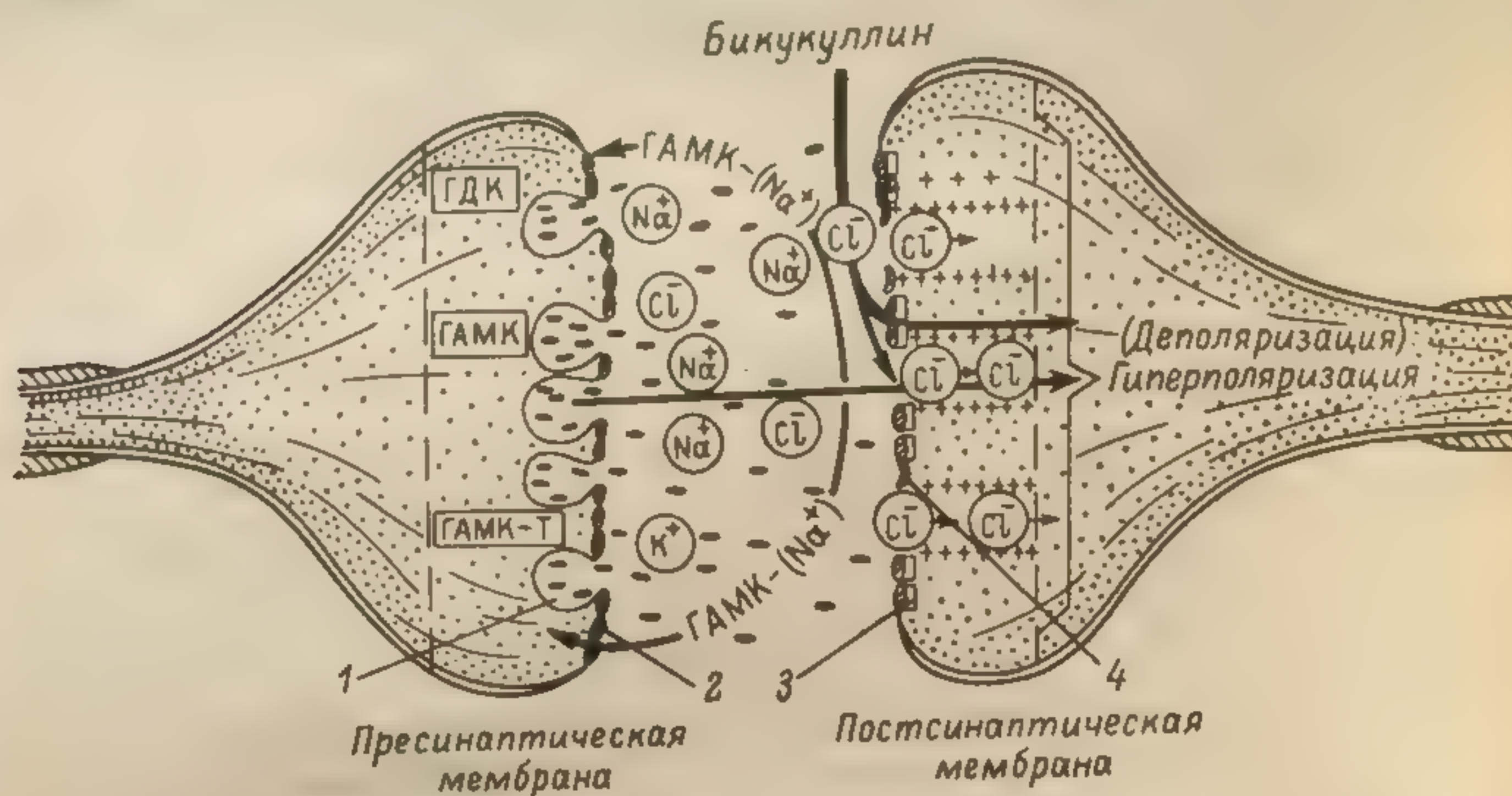


Рис. 18. Схема участия системы ГАМК в синаптическом торможении.

1 — синаптический пузырек с молекулами ГАМК; 2 — молекулы ГАМК в связанном состоянии на поверхности мембраны (процессу связывания способствуют ионы натрия); 3 — взаимодействие ГАМК с рецепторным участком, в составе которого находится ГАМК-Т; 4 — связь молекул ГАМК с фосфолипидами мембраны.

стиков от C^{α} и C^{γ} , а в случае свернутой формы и от C^{β} , принимают необходимую жесткую конфигурацию, обусловленную конформацией рецептора. В свою очередь размер открывающихся пор для прохождения ионов зависит от стерических размеров возникшего комплекса ГАМК с ее рецептором. Критический диаметр этих пор в мембране должен быть меньше, чем размер гидратированных ионов натрия (4.8—5.1 Å), чтобы не допустить их проникновения.

Рассмотрение взаимодействия ГАМК с рецепторными участками Н-клеток в нейронах мозга садовой улитки (*Helix aspersa*) показало, что ГАМК принимает частично свернутую конфигурацию посредством водородных мостиков от C^{α} и C^{β} для обеспечения ее внедрения в структуру мембраны Н-рецептора [112, 696]. ГАМК, мусцимол и транс-4-амино-кротоновая кислота вызывали образование пор примерно одного размера, в среднем равного 4.4 Å, что соответствует 3.32—3.86 Å — диаметру гидратирован-

пами, в среднем
мино-транскрипции
пределающих раз
хождения ионов
нимает различные
действие с рецеп
ичностью конформ
дством водородных



Постсинаптическая мембрана

К в синаптическом торможении
АМК; 2 — молекулы ГАМК в
у связывания способствуют по
ком, в составе которого находится
фосфолипидами мембраны.

нутой формы и от Ca^{2+} при
ацию, обусловленную кон
размер открывающихся кан
стерических размеров возбу
ором. Критический диаметр
меньше, чем размер гидро
, чтобы не допустить их про
вия ГАМК с рецепторным
озга садовой улитки (H.
мает частично свернутую
ных мостиков от Ca^{2+} и Cl^{-}
уры мембраны Н-рецептора
ино-кратоновая кислота
размера, в среднем
— диаметр гидро

ного иона хлора [687]. Временное увеличение проводимости мембраны для ионов хлора является основным механизмом постсинаптического торможения при действии ГАМК. В результате этого ионного тока возникает ТПСИ, который генерируется в виде волны гиперполяризации. При этом мембранный потенциал стабилизируется на уровне покоя, обуславливая торможение возникновения разрядов (рис. 18). Короткодлящиеся эффекты действия ГАМК свидетельствуют о том, что она не накапливается в свободном виде в межклеточной жидкости нейронов вследствие наличия эффективных механизмов по ее удалению и инактивации.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ
И ХИМИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ГАМК И ЕЕ АНАЛОГОВ

Выяснение соотношения между химическим строением ГАМК и ее производных и их действием на функциональную активность ЦНС имеет огромное значение для целеустремленного синтеза эффективных лекарственных средств, отличающихся своей близостью к продуктам, синтезирующимся в мозге. Клинический эффект ГАМК может достигаться воздействием на активность ГДК и ГАМК-Т, связанных с ее синтезом и утилизацией и обмене веществ нервной системы, или посредством введения в организм препаратов ГАМК и ее производных.

Действие на активность ГДК

Снижение уровня ГАМК в мозге при действии гидразидов (тиосемикарбазида, семикарбазида, изоникотинилгидразида) обусловлено торможением активности ГДК в ткани мозга в результате взаимодействия с ее коферментом — пиридоксальфосфатом (ПДФ) [46, 126, 416, 723]. Последующие исследования показали,

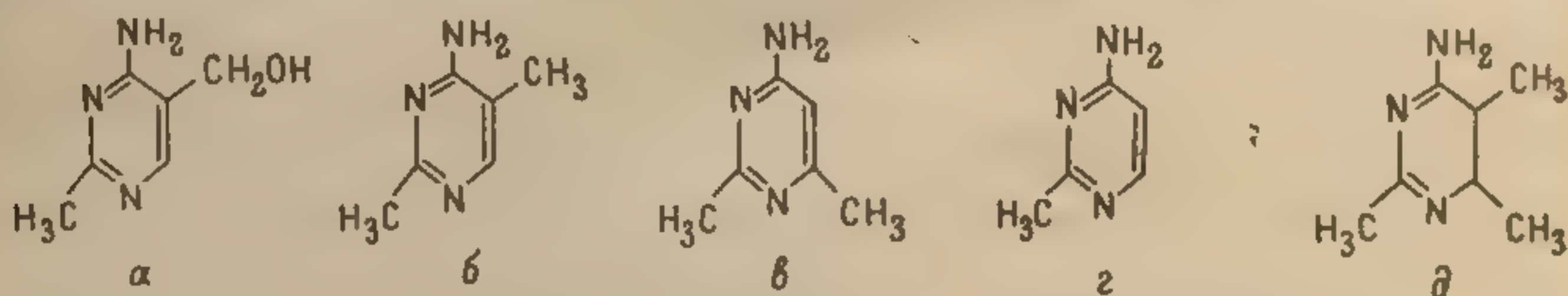


Рис. 19. Производные токсипиримидина (а—д).

что в генезе судорог, вызываемых гидразидами, помимо торможения активности ГДК участвуют и другие механизмы: нарушение обмена глутаминовой кислоты, торможение окислительных реакций и активности фосфокиназы, производящей ПДФ, и т. п. [120, 481, 659, 660].

Судорожные приступы, вызванные гидразидами, идентичны с действием токсипиримидина (ТП, 2-метил-5-оксиметил-4-амино-пиримидин, рис. 19, а). Испытание ряда его производных выявило, что токсичность этих соединений связана с наличием метильных группировок в пиримидиновом кольце. На рис. 19 производное б имело большую токсичность, чем производное в, что указывало

на роль метильной группы в 5-м положении. Производное *г*, которое не имело метильных групп ни в 5-м, ни в 6-м положениях, было нетоксично. Наибольшая токсичность обнаружена у 2,5,6-триметил-4-аминопиримидина — производное *д* [519]. При изучении механизма судорог, вызванных разными производными ТП, во всех случаях было показано торможение активности ГДК мозга и снижение уровня ГАМК. Структурные аналоги ТП — атоксопиримидины (рис. 20), имеющие либо иную боковую цепь в 4-м положении, либо гидроксильную группу в 5-м положении, обладали способностью подавлять судороги, вызванные

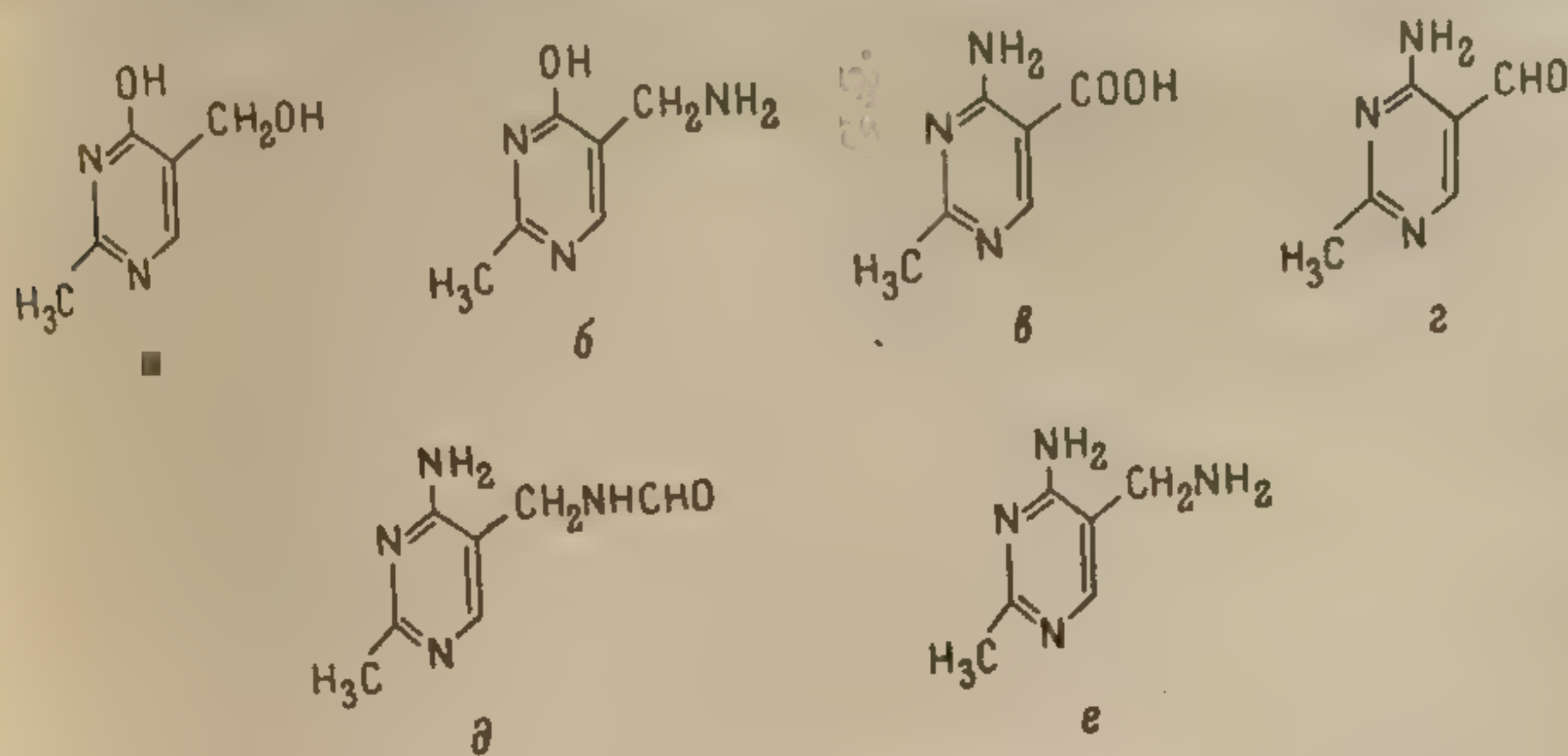


Рис. 20. Атоксопиримидины (а—е).

ТП. Их введение уменьшало также степень торможения активности ГДК [517].

При судорожных состояниях, вызванных инъекцией 4-дезоксипиридоксина [130, 476] или его фосфорилированной формы [522], активность ГДК мозга резко падала. Вероятный механизм судорожного действия *DL*-пенициллина, основан на образовании инертного тиазолидинового соединения с карбонильной группой кофермента ГДК [477, 680]. Судорожный агент — аллилглицин (*DL*-2-амино-4-пентеновая кислота) вызывал ультраструктурные изменения в коре больших полушарий [97], мозжечке [577] и в гиппокампе [495, 496]. Аллилглицин ингибировал поглощение непокампе [495, 496]. Аллилглицин ингибировал поглощение некоторых аминокислот (лейцин, пролин) в срезах мозга крыс [118], которых аминокислот (лейцин, пролин) в срезах мозга крыс [96]. Судорожное действие объясняют конкурентным ингибированием ГДК и снижением уровня ГАМК на 40% в головном мозге [97, 351, 577]. Изучение кинетики взаимодействия ингибитора с ГДК показало, что аллилглицин в большей степени осуществлял обратимую инактивацию фермента, чем конкуренцию с глутаминовой кислотой за активный центр ГДК [288].

Изучение ингибиторного действия *O*-замещенных гидроксил-аминов, имеющих различную длину углеродной цепи, обнаружило усиление тормозного эффекта при введении в молекулу карбоксильной группы. Даже при концентрации 10^{-8} М β -аминоксипро-

проионовая кислота тормозила активность ГДК [63]. Все бензойные кислоты со свободными фенольными группами также значительно тормозили активность ГДК ткани мозга, а соединения с метоксигруппами не оказывали эффекта. Присоединение глицина устраняло угнетающее действие этих кислот и даже способствовало усилению активности ГДК [582]. 3-меркаптопропионовая кислота вызывала снижение активности ГДК и уровня ГАМК с возникновением судорог [394, 442, 578, 579]. При добавлении валина к гомогенатам мозга крысы активность ГДК снижалась за счет аллостерического эффекта [468]. Активность ГДК ингибировалась также АТФ и этот эффект уменьшался ПЛФ, неорганическим фосфатом и ионами магния [681].

Важным элементом саморегуляции течения реакций ГАМК-шунта может быть механизм отрицательной обратной связи продукта реакции декарбоксилирования глутаминовой кислоты. Накопление ГАМК сопровождалось снижением активности ГДК в ткани головного мозга мышей, которое не снималось добавлением ПЛФ, что указывает на то, что действие ГАМК направлено на апофермент [660]. Биосинтез ГАМК, вероятно, регулируется репрессией конечного продукта, прямым воздействием на активность ГДК, а также влиянием биогенных аминов на активность пиридоксалькиназы [322]. Исследование свойств очищенного препарата ГДК из мозга мышей показало, что ионы цинка, концентрация которого довольно высока в мозге, резко угнетали активность фермента. Таким образом, содержание свободных ионов цинка может иметь критическое значение в регуляции уровня ГАМК в тех нейронах, где она является нейромедиатором [726].

С увеличением концентрации добавленного ПЛФ наблюдалось прогрессивное увеличение активности ГДК. Локализация этого фермента в нервных окончаниях, где осуществляется синтез ГАМК, позволяет контролировать ее уровень в синаптической щели: торможение ГДК производит снижение уровня ГАМК в районе пресинаптической мембраны и в целом мозге. Клинические наблюдения подтвердили эффективность применения витамина B_6 в противосудорожной терапии. Однако следует учесть, что все декарбоксилазы аминокислот нуждаются в коферменте — ПЛФ, что усложняет схему объяснения судорожных явлений лишь торможением активности ГДК и снижением уровня ГАМК в мозге. В то же время большинство противосудорожных препаратов вызывает увеличение концентрации ГАМК в ткани мозга, хотя их механизм весьма сложен и эффективность зависит от многих причин. Единственным средством реальной активации ГДК мозга в настоящее время является введение витамина B_6 . К сожалению, ничего иного, практически значимого на этом пути пока не предложено. Большая перспективность активного воздействия с лечебными целями открывается посредством изыскания веществ, специфически влияющих на процесс утилизации ГАМК и обмене веществ мозга.

Действие на активность ГАМК-Т

Повышение уровня ГАМК в мозге в основном обусловлено торможением фермента переаминирования — ГАМК-Т. Исследование действия различных производных и аналогов гидроксиламина выявило, что для проявления тормозящего эффекта на активность ГАМК-Т важно наличие неизменной и свободной аминогруппы в молекуле гидроксиламина, которая взаимодействует с альдегидной группой ПЛФ. Существенное значение имеет собственно гидразиновая структура: замещения в фенильном кольце, в алкильной группе или в атомах азота гидразиновой группировки приводили к потере активности. С введением дифенилметильной группировки гидроксиламин терял тормозящее влияние на активность ГАМК-Т и не вызывал эффекта повышения уровня ГАМК в ткани мозга [266, 479, 584, 682]. Действие О-производного гидроксиламина — аминоксиксусной кислоты (АОУК) на активность ГАМК-Т имело более специфический и выраженный характер [63, 697]. Если введение значительных количеств ПЛФ снимало торможение активности ГАМК-Т, вызванное действием гидроксиламина, то на ингибирующий эффект АОУК влияния не оказывало. Применение АОУК в качестве противосудорожного средства показало улучшение клинического состояния у 10 из 23 детей [675].

Ингибиторы моноаминоксидазы (фенелзин, фенилпропилгидразин, фенилгидразин валерьяновой кислоты) снижали активность ГАМК-Т на 58,49 и 48% соответственно, с одновременным увеличением уровня ГАМК [557]. Только арилалкилгидразины с алкильными цепями от $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ до $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ — $-\text{CH}_2-$ поднимали уровень ГАМК в мозге; фенилгидразин не имел эффекта. Причина сильного тормозящего эффекта гидразинпропионовой кислоты заключается в глубоком структурном и конформационном подобии этого ингибитора и субстрата ГАМК: по размерам молекулы, структурной конфигурации и распределению заряда молекулы [685, 686]. Введение антибиотика циклосерина (4-аминоизоксазолидона-3) обуславливало торможение активности ГАМК-Т вследствие его ацилирующих свойств и соответствующий прирост в уровне ГАМК в среднем и продолговатом мозге и в хвостатом ядре [157, 230]. Синтезированные циклоглутаминовые кислоты, сходные по своей химической структуре с циклосерином, показали высокую избирательность торможения ГАМК-Т [64, 65, 81]. Цис-5-карбоксиметил-4-аминоизоксазолидон-3 в концентрации 10^{-6} М на 40% тормозил активность ГАМК-Т и почти не оказывал действия на ГДК в ткани мозга. Торможение ГАМК-Т влияло главным образом на прирост внутриклеточного содержания ГАМК без увеличения ее уровня в зоне синаптической щели. Клиническое использование изомерных циклоглутаминовых кислот представляет значительные трудности из-за их

высокой токсичности, нестойкости и непрохождения через гемато-энцефалический барьер (ГЭБ).

Наряду с глутаминовой кислотой другим конечным продуктом реакции переаминирования α -кетоглутаровой кислоты ■ ГАМК является янтарный полуальдегид (ЯПА). Он обладает седативным действием, понижает спонтанную двигательную активность ■ увеличивает продолжительность жизни мышей при гипоксии [51]. Основу антигипоксического действия ЯПА составляют его превращения, в результате которых происходит связывание аммиака, образование дефицитного при гипоксии окисленного НАД и накопление янтарной кислоты [22].

Попытка клинического применения ЯПА (6—8 г, в/в) для лечения больных с корсаковским синдромом алкогольного происхождения и с расстройствами памяти показала у 7 больных появление чувства внутренней теплоты ■ уменьшение тревоги. У 2 больных было отмечено значительное (не только на 24—28 ч) улучшение психического состояния без изменения патологических сдвигов на электроэнцефаллограмме (ЭЭГ). Через 45 мин после внутривенной перфузии ЯПА (ежедневная доза 6 г) ЭЭГ у больных с тяжелой посттравматической комой возвращалась к нормальному виду и наблюдалась тенденция к нормализации сознания [437, 438]. Малая активность ЯПА, вероятно, связана с его неустойчивостью в водной среде, склонностью к тримеризации и быстрым окислением ■ янтарную кислоту с утилизацией в цикле Кребса.

Структурные аналоги ГАМК

Соединения с аминогруппой в γ -положении. Введение в молекулу ГАМК ■ α -положении дополнительных радикалов — хлора, гидроксила, меркаптогруппы или аминогруппы — ведет к появлению у новых соединений нейротропной активности, обнаруживаемой экспериментами, в которых ГАМК была неактивна. Так, $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CHON}-\text{COOH}$ оказывала некоторое противосудорожное действие, препятствуя развитию фазы тонической экстензии после введения коразола, а $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CHSH}-\text{COOH}$ усиливала наркотический эффект гексенала. Необходимость применения больших доз этих соединений для проявления эффекта свидетельствует о слабом их прохождении через ГЭБ [520].

Исследование влияния α -хлор-ГАМК на спонтанную активность, децеребрационную ригидность и на максимальный электрошок у ряда животных обнаружило, что этот аналог является регулирующим или гомеостатическим веществом, введение которого в дозах 25—250 мг/кг нормализовало функции мозга при его нарушениях [614—616].

Фармакологически токсичная L-2,4-диаминомасляная кислота (2,4-ДАМК) и продукт ее декарбоксилирования — диаминопропан являются компонентами мозга ■ млекопитающих [506]. Показана нейротоксичность этих соединений [188, 535], конкуренция

с ГАМК в ряде реакций [410] и ингибирование процесса усвоения ГАМК синапсами [621]. Но алкильные производные 2,4-ДАМК ((R₁ и R₂—H, CH₃, C₂H₅, C₃H₇, C₄H₉) обладали низкой токсичностью и не оказывали заметного влияния при их введении на рост молодых крыс [441].

Естественным метаболитом ткани мозга является производное ГАМК с гидроксильной группой в β-положении (БОГАМК), наличие которого обусловило значительное усиление противосудорожной активности с увеличением терапевтической широты препарата (букарсамин, гамабетал). К другим β-замещенным ГАМК, нашедшим клиническое применение, относятся β-фенил-ГАМК (фенибут, фенигама) [20, 55, 56] и β-хлор-фенил-ГАМК [399].

Циклическая форма ГАМК-пирролидон-2 и его аналоги подавляли вестибулярный нистагм у людей, в то время как пирролидон-3 не обладал подобной активностью [310]. Соединения ряда 5-алкилпирролидонов-2 и пирролизидон-3 легче проникали через ГЭБ, оказывая подобно ГАМК избирательное седативное действие на ЦНС. Выраженность эффекта этих соединений зависела от величины их алкильного радикала. Наибольшее успокаивающее действие показал 5-амил-пирролидон-2. Замыкание пропиловой цепочки (переход к пирролизидонам) снижало угнетающий эффект, но введение в эту структуру этилового и пропилового радикала вновь сообщало выраженное седативное действие [18].

α-н-бутоксикарбонил-амино-γ-бутиролактон (АР-28) рассценивается как очень перспективное противосудорожное средство, обладающее слабым снотворным действием. Противосудорожное действие АР-28 (250 мг/кг, в/бр) сохранялось в течение 180 мин, после чего еще в течение 60 мин препарат защищал мышей от электрошока, летальной дозы стрихнина и тремора, вызванного оксотреморином (300 мг/кг, в/бр) [590—592].

Эфиры ГАМК. Этерификация ГАМК и БОГАМК исключает возможность образования внутренней соли, повышает липофильность соединений, уменьшая их полярность, и приводит к улучшению прохождения этих соединений через ГЭБ, абсорбции и накоплению их в мозге. Внутривентрикулярное введение метилового (1000 мг/кг), этилового (1000 мг/кг), изопропилового (200 мг/кг) и октилового (100 мг/кг) эфиров ГАМК показало большую их активность по сравнению с ГАМК в торможении двигательной активности мышей, вызванной амфетамином (10 мг/кг), и в подавлении вызываемых коразолом (70 мг/кг) и стрихнином (2 мг/кг) судорог у крыс [144]. Однако токсичность этих эфиров ГАМК увеличилась в 10 раз по сравнению с токсичностью ГАМК [144, 655]. Сравнение нейротропной активности ГАМК и ее липофильного производного (продукт ее этерификации цетиловым спиртом — ЦЭ-ГАМК) показало большую эффективность ЦЭ-ГАМК, который подавлял ориентировочную реакцию у мышей, оказывал мышечно-расслабляющее действие, потенцировал эффект наркотических веществ, вызывал синхронизацию ЭЭГ и повышал устойчивость

животных к гипоксии [50, 85]. По-видимому, эта большая эффективность ЦЭ-ГАМК связана с его лучшей проницаемостью.

β-Фенил-ГАМК. Синтез β-фенил-ГАМК был предпринят для создания препарата с лучшим по сравнению с ГАМК проникновением в мозг за счет фенильного радикала, способствующего растворимости в липоидах. Фенильная группа является также элементом структуры, обуславливающей противоэпилептическое действие. Однако противосудорожной активностью β-фенил-ГАМК не обладает. Фенильный радикал обеспечил проникновение через ГЭБ, но изменил качество действия этого препарата по сравнению с ГАМК. Результаты сравнительного исследования α-, β- и γ-фенильных производных ГАМК показали, что наиболее сильным действием обладает β-фенил-ГАМК. Закрывание карбоксильной группы в β-фенил-ГАМК метильной и этильной группировками (эстерификация) или амидированием (NH₂) приводит к значительному повышению токсичности соединений. По всей вероятности, большая активность β-фенил-ГАМК объясняется не только лучшей ее проницаемостью через ГЭБ, но и большей фармакологической активностью [78].

Гомопантотеновая кислота. Изучение синтеза одного из производных ГАМК — гомопантотеновой кислоты (ГПК) — показало, что ингибиторы ферментов обмена ГАМК (гидроксиламин, АОУК, ди-н-пропилацетат, семикарбазид и тиосемикарбазид) не оказывают заметного влияния на образование ГПК в тканях мозга и печени крысы [239, 240]. Сравнительная фармакологическая характеристика ГПК и пантотеновой кислоты установила, что ГПК является своеобразным антагонистом кальциевой соли пантотеновой кислоты [23]. Тем самым подтверждено, что различие в их эффектах обусловлено введением в структуру нового компонента — ГАМК вместо β-аланина.

ГАМК и дофамин. В последние годы внимание ряда исследователей было обращено на взаимосвязь ГАМК с ее аналогом ГОМК и дофамином, осуществляющим регуляцию тонуса скелетных мышц. Клинические исследования обнаружили снижение уровня ГАМК и гомокарнозина в черной субстанции, хвостом ядра, скорлупе и бледном шаре у пациентов с хореей Хентингтона [551]. В этих же подкорковых структурах при хорее Хентингтона [485] и у больных болезнью Паркинсона [486, 487] отмечено падение активности ГДК. В связи с этим было высказано предположение, что терапевтические возможности для лечения этих заболеваний должны быть связаны с увеличением активности системы ГАМК. Натриевая соль ГОМК — γ-оксибутират натрия — довольно легко проникает через ГЭБ и избирательно действует на ЦНС, увеличивая концентрацию глюкозы в мозге [447]. Это открывает перспективу лечебного применения ГОМК при старческом слабоумии и ряде неврологических расстройств, обусловленных недостатком глюкозы в связи с уменьшением мозгового кровотока [529]. Избирательное увеличение содержания дофамина в мозге, индуцированное

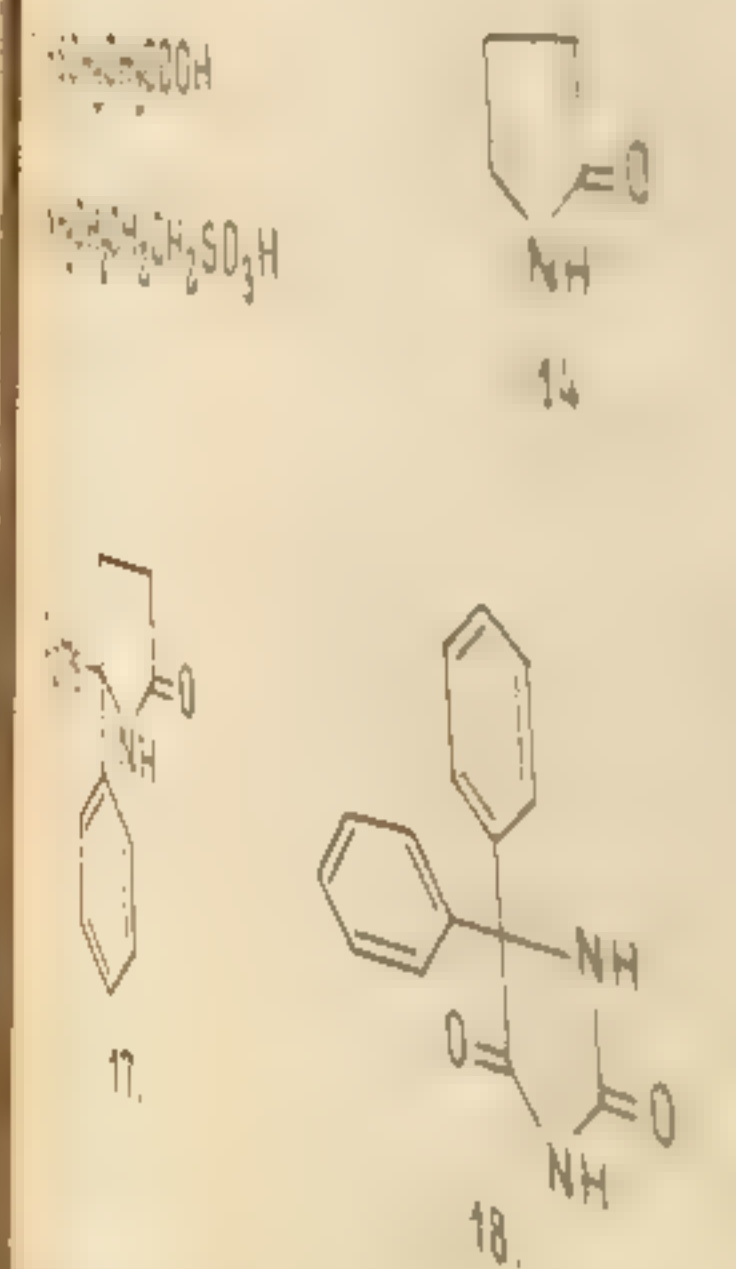


Рис. 21. Анализ

уменьшение уровня ГАМК в черной субстанции [113]. Движения под влиянием амантадина и других средств для лечения болезни Паркинсона [532]. Натриевая соль ГОМК

ГОМК, ставит вопрос об ее применении для лечения болезни Паркинсона [307, 308, 583]. Антитреморный эффект хронической терапии *L*-дофа связан с увеличением активности ГДК в полосатом теле [462]. Введение амантадина (100 мг/кг), являющегося как антигриппозным, так и антипаркинсоническим препаратом, вы-

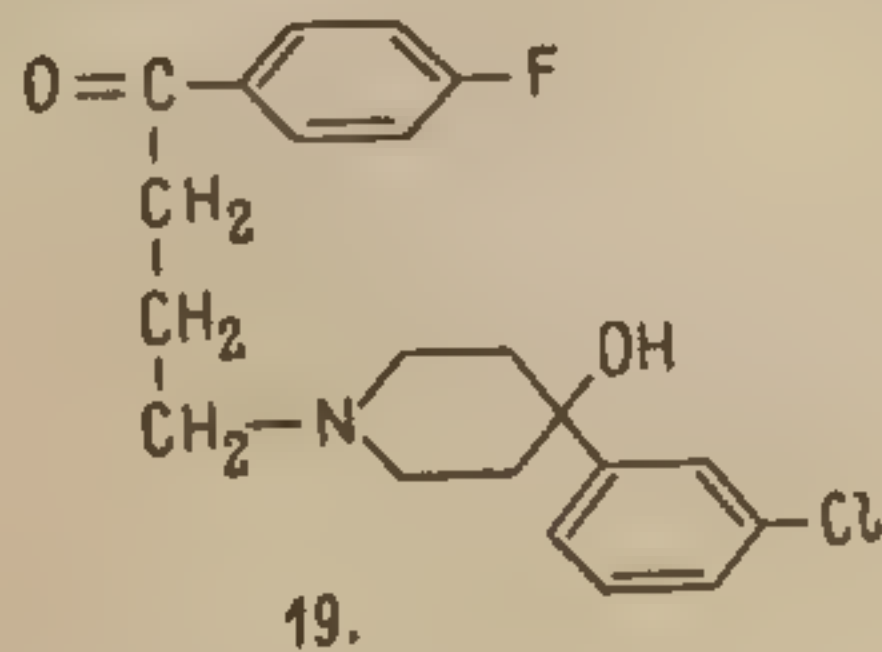
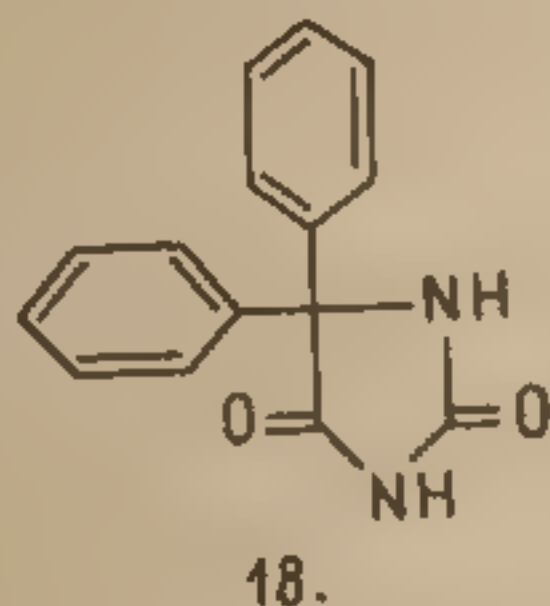
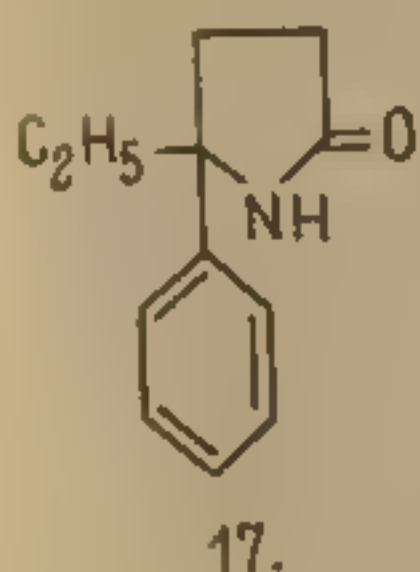
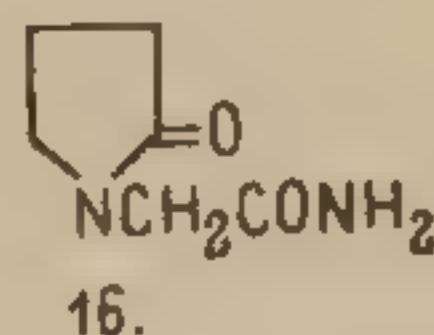
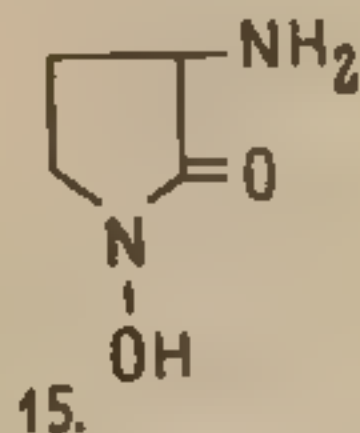
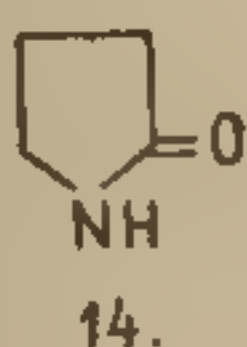
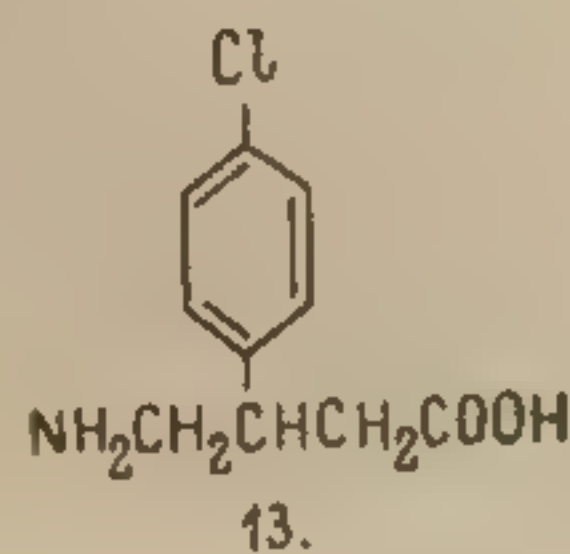
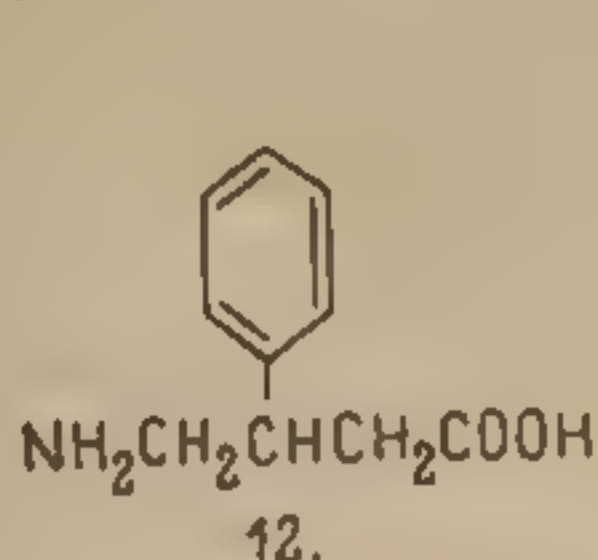
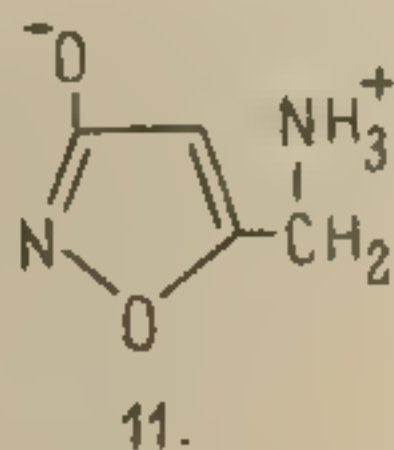
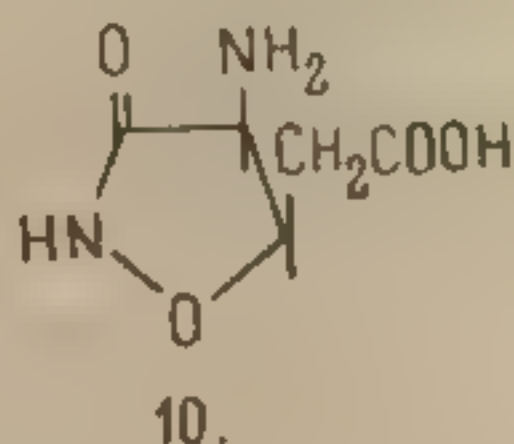
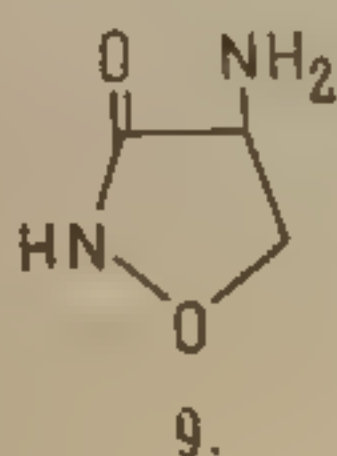
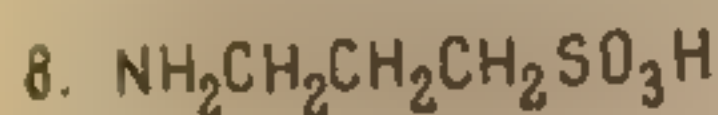
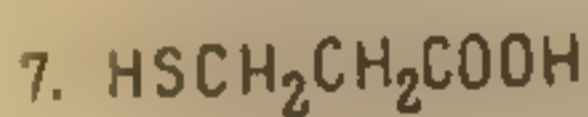
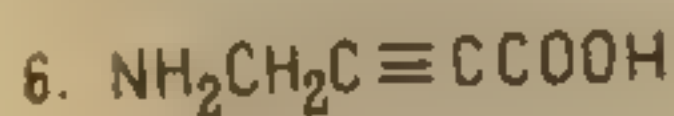
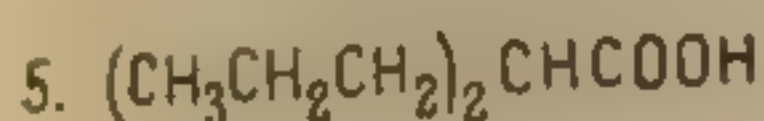
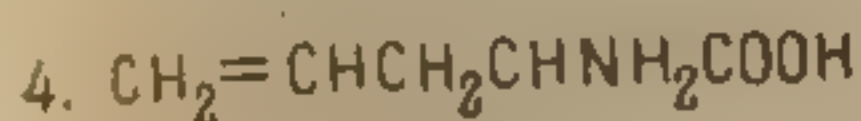
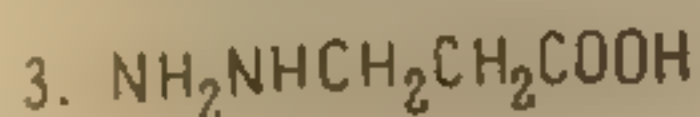
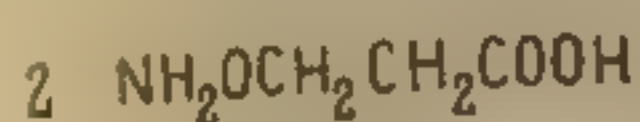
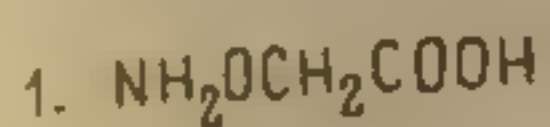


Рис. 21. Аналоги ГАМК.

1 — ГАМК; 2 — β -аминоксипропионовая кислота; 3 — гидразинпропионовая кислота; 4 — 2-амино-4-пентеновая кислота; 5 — ди-*n*-пропилацетат; 6 — 4-аминотетроловая кислота; 7 — 3-меркаптопропионовая кислота; 8 — 3-аминопропилсульфоновая кислота; 9 — циклосерин; 10 — *cis*-5-карбоксиметил-4-аминоизоксазолон-3; 11 — мусцимол; 12 — β -фенил-ГАМК; 13 — β -хлор-фенил-ГАМК; 14 — пирролидон-2; 15 — 1-окси-3-аминопирролидон-2 (НА-966); 16 — ацетамид-пирролидон-2 (пирацетам); 17 — 5-этил-5-фенил-пирролидон-2; 18 — дифенилгидантоин; 19 — галоперидол.

зывало увеличение уровня ГАМК на 17% в полосатом теле и на 23% в черной субстанции [113]. Двигательная гиперактивность, возникающая под влиянием амантадина, определяется торможением возвратных влияний с черной субстанции на полосатое тело в результате увеличения активности ГАМК — тормозного медиатора в черной субстанции [532].

Потенциальным средством для лечения болезни Паркинсона может быть натриевая соль ГОМК, введение которой вызывало увеличение концентрации дофамина в нервных окончаниях хвостатого ядра, что в свою очередь потенцировалось применением

L-дофы [93, 307, 308]. Механизм действия ГОМК заключается в способности блокировать прохождение импульса от черной субстанции к филогенетически более молодому отделу подкорковых структур (полосатое тело), что приводит к освобождению дофамина [179, 699]. Однако подчеркивается, что влияние ГОМК на увеличение концентрации дофамина возможно лишь при наличии неповрежденных механизмов его накопления [357]. Терапевтическая ценность применения ГОМК при болезни Паркинсона подвергается сомнению в связи с сообщением, что ГОМК блокирует

индуцированное калием освобождение синтезированного дофамина из полосатого тела мозга крысы [180]. Возможно, что в торможении спонтанного высвобождения вновь синтезированного дофамина и его потребления синапсом полосатого тела участвует не ГОМК, а ее лактон — γ -бутиролактон [179].

Увеличение уровня дофамина в полосатом теле после инъекции ГОМК и ГАМК в черную субстанцию или перерезке мозга на уровне каудального гипота-

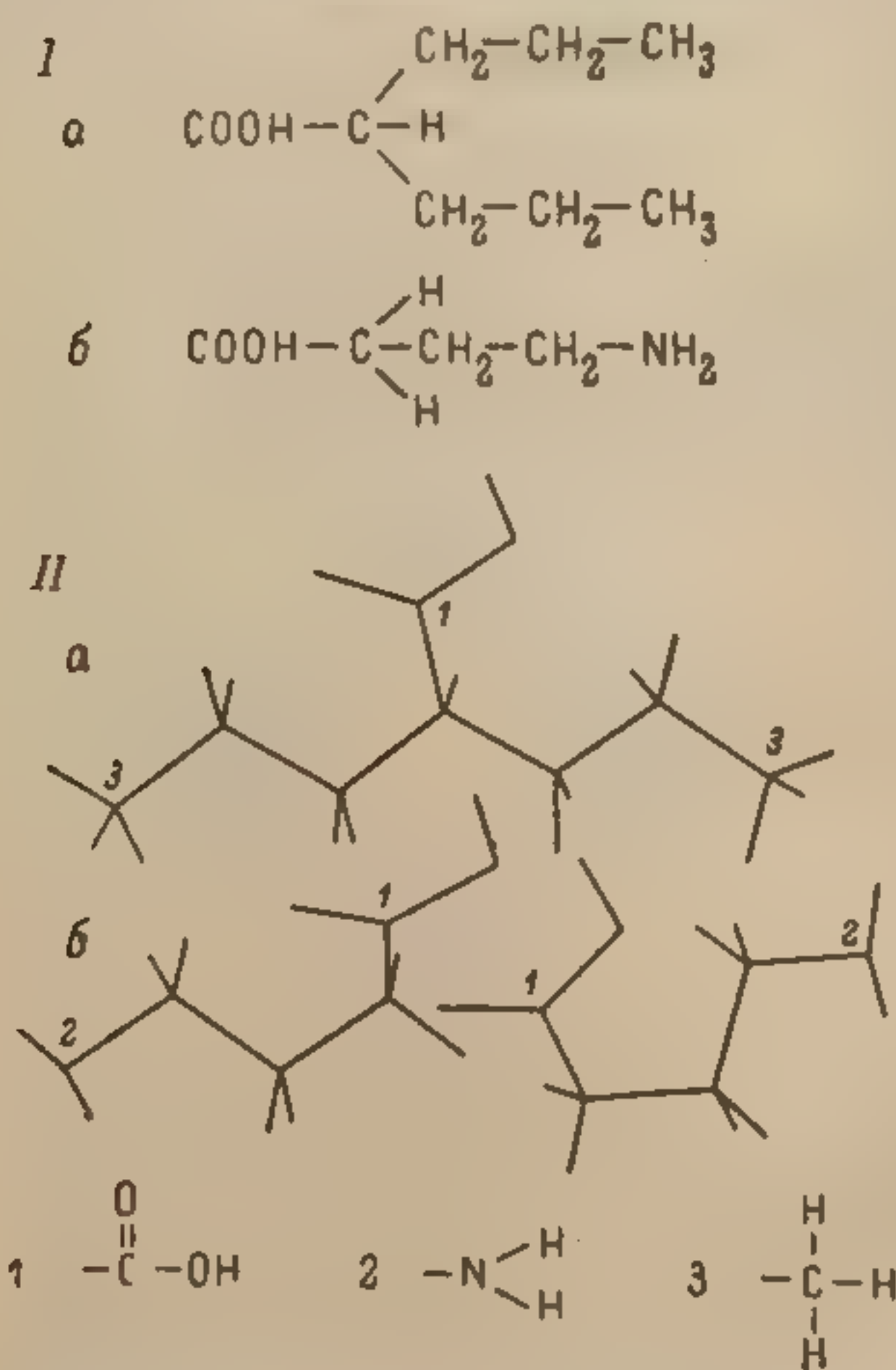


Рис. 22. Структурные формулы (I) и стереомодели Дрейдингга (II) [620] ГАМК и ди-н-пропилацетата.

На I: а — ди-н-пропилацетат; б — ГАМК; на II: а — молекула ди-н-пропилацетата; б — две молекулы ГАМК.

ламуса связано с торможением нервных импульсов в дофаминовые нейроны черной субстанции, нервные окончания которых находятся в полосатом теле [101, 102, 640]. ГОМК (800—1600 мг/кг, внутрь) полностью или частично предупреждала экспериментальный тремор у мышей, вызванный введением оксохолинэргического возбуждения [542].

Аналоги ГАМК. Новыми аналогами ГАМК являются 1-окси-3-аминопирролидон-2 (препарат НА-966) и пирацетам (рис. 21). Изучение нейрофармакологических свойств препарата НА-966 свидетельствует о потенциальной возможности его использования при экстрапирамидных расстройствах, так как было выявлено избирательное торможение на центральные механизмы с увеличением содержания дофамина в полосатом теле без оказания влияния на уровень норадреналина и серотонина [160, 235]. Харак-

ГОМК заключает-
ульса от черной су-
отделу подкорково-
освобождению дофа-
о влияние ГОМК на
о лишь при наличии
ия [357]. Терапевти-
езни Паркинсона по-
что ГОМК блокирует
занное калием осе-
синтезированного до-
в полосатого тела мо-
80]. Возможно, что
ении спонтанного вы-
ния вновь синтези-
дофамина и его потре-
наптосомами полосато-
ствует не ГОМК, а
— γ -бутиролактон [168].
ичение уровня дофама-
атом теле после инъ-
МК и ГАМК в черн-
цию или перерезке мо-
не каудального гни-

Структурные формулы
модели Дрейдинга (II):
МК и ди-н-пропилацетат;
— ди-н-пропилацетат; 6 — Г-
— молекула ди-н-пропила-
6 — две молекулы ГАМК.

их импульсов в дофа-
зные окончания кот-
02, 640]. ГОМК (8-
частично предупре-
ызванный введенный
а периферические сим-

и ГАМК являются (рис.
66) и пирацетам (рис.
свойств препарата (рис.
х, так как было вы-
альные механизмы с
ем теле без оказания
на [160, 235].

терными свойствами пирацетама (80—1000 мг/кг, в/бр) являются повышение устойчивости к гипоксии мозга и увеличение способности животных к обучению и запоминанию в ряде экспериментальных моделей [310].

Терапевтическое применение ряда соединений обусловлено их структурным сходством с ГАМК. По-видимому, транквилизатор галоперидол (рис. 21) действует как аналог ГАМК [376]. Введение галоперидола (1 мг/кг, в/бр) уменьшало уровень глутаминовой кислоты в ткани мозга крыс, но не оказывало эффекта на уровень ГАМК и активность ферментов ее обмена [196]. Анти-судорожный препарат ди-н-пропилацетат (фирменное название в Италии — депакин) обуславливал увеличение ГАМК за счет торможения активности ГАМК-Т [193, 314, 620]. Сходство ГАМК и ди-н-пропилацетата видно в сравнении их пространственных структур (рис. 22). Лечение больных эпилепсией (5 мес—1 год, 1400 мг в день, внутрь за 3 приема) показало, что депакин способен предупреждать приступы при форме *petit mal* и уменьшать частоту и интенсивность приступов *grand mal* [168, 263]. Структурное сходство можно отметить у противосудорожных препаратов (5-этил-5-фенил-пирролидон-2 и дифенилгидантоин) с ГАМК, ГОМК и γ -бутиролактоном (рис. 21). Исследование противосудорожного действия 5-этил-5-фенил-пирролидона-2 в опытах на мышах в дозе (80 мг/кг, в/бр) подтвердило, что это соединение воспроизводит эффекты ГАМК [547, 548].

ГЛАВА ВОСЬМАЯ

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ГАМК И ЕЕ ПРОИЗВОДНЫХ

Идея использования ГАМК и ее производных в качестве лекарственных средств для лечения болезней мозга возникла в 1959—1960 гг. В настоящее время известно об испытании лечебных свойств примерно 20 производных ГАМК, из которых наиболее полно клинически исследованы шесть препаратов (табл. 4).

ГАМК (аминалон, гаммалон)

Испытание эффективности действия ГАМК при различных способах ее введения (внутривенном, внутриартериальном и субарахноидальном) на больных с разными проявлениями эпилептических припадков показало значительное улучшение их состояния вплоть до снятия судорожных приступов [294, 332, 333, 678]. Прием ГАМК одновременно с витамином В₆, который был прописан 639 пациентам с различными формами эпилепсии, вызвал улучшение в 50% случаев [100]. Лечение ГАМК было успешным при самых различных коматозных состояниях: печеночной коме, уремии, интоксикации, вызванной большими дозами снотворных, инсулиновом шоке и т. п. Клиническая эффективность ГАМК наблюдалась при психических нарушениях и при различных формах идиотии у детей [154, 161, 530, 612]. Отмечено благоприятное действие применения гаммалона при детском церебральном параличе, сочетающемся с задержкой умственного и речевого развития. Однако на детей с тяжелой умственной отсталостью гаммалон оказывал слабое воздействие [17, 62]. Гипотензивный эффект ГАМК и улучшение клинического состояния у больных гипертонической болезнью наблюдали при ее приеме 2.5—3.0 г в день в течение 15—80 дней [135, 612, 661]. Введение ГАМК (2—4 г, в/в) 50 больным сахарным диабетом вызвало через 5—10 мин снижение содержания сахара в крови (на 20—60 мг%) у 27 больных, которое сохранялось в течение 20 мин. В ряде случаев ГАМК усиливала гипогликемическое действие инсулина [83].

При применении ГАМК и ее производных в качестве лекарственных средств для лечения болезней мозга...	10.5—25.7/1701	5.0, в/в	1.87 [362]	ГАМК («гаммалон») — Япония, выпускается в виде водного сладкого раствора для детей или в ампулах для инъекций, в СССР, выпускается в таблетках, покрытых оболочкой, по 0.25 г.
При применении ГАМК и ее производных в качестве лекарственных средств для лечения болезней мозга...	8.2, 8.9, в/в [24]	1.87 [362]	1.87 [362]	БОГАМК (гаммалон) — Япония, выпускается в виде водного сладкого раствора для детей или в ампулах для инъекций, в СССР, выпускается в таблетках, покрытых оболочкой, по 0.25 г.
При применении ГАМК и ее производных в качестве лекарственных средств для лечения болезней мозга...	1.87 [362]	1.87 [362]	1.87 [362]	БОГАМК (гаммалон) — Япония, выпускается в виде водного сладкого раствора для детей или в ампулах для инъекций, в СССР, выпускается в таблетках, покрытых оболочкой, по 0.25 г.

Таблица 4

Клиническая и фармакологическая характеристика препаратов ГАМК

Препарат	Концентрация в мозге чело- века, мг %	Токсичность (мышь, LD ₅₀), г/кг	Клиническое применение
ГАМК («гаммалон» — Япония) выпу- скается в таблетках с сахарным покры- тием, в виде водного сладкого раствора для детей или в ампулах для капельного введения в вену. Аминалон синтезирован в СССР, выпускается в таблетках, по- крытых оболочкой, по 0.25 г.	10.5—25.7 [70]	5.0, в/бр [164]	При нарушениях деятельности нервной системы: при расстройствах речи, ослаб- лении памяти, атеросклерозе мозговых сосудов и нарушении мозгового крово- обращения; после перенесенных травм го- ловы и параличей; для выведения из коматозных состояний; при гипертони- ческой болезни с симптомами головной боли; в детской практике — при отста- лости умственного развития
БОГАМК («гамибетал» — Япония; в СССР синтезирован под названием «букс- амин»), выпускается в таблетках или в виде 5%-ного раствора	1.87 [362]	8.8—8.9, в/в [24]	При эпилепсии и различных детских судорогах; при гипертонической болезни, в детской практике — при умственной отсталости (олигофрения)
ГОМК (γ-оксибутират натрия синтези- рован в СССР [3]); форма выпуска: поро- шок и ампулы по 10 мл 20%-ного раствора	0.3 ммоль [145]	3.7, в/бр [42]	Для вводного наркоза и базис-наркоза; для профилактики и терапии гипоксиче- ского отека мозга; при психическом воз- буждении и бессоннице
Гомопантотеновая кислота («пантогам» синтезирован в СССР [26] — кальциевая соль D-гомопантотеновой кислоты); форма выпуска: таблетки по 0.25 и 0.5 г.		5.72, в/бр [516]	При эпилепсии, резистентной к другим противосудорожным средствам; гиперки- незах различной этиологии и осложнениях после энцефалита; при умственном не- доразвитии детей

Таблица 4 (продолжение)

Препарат	Концентрация ■ в мозге чело- века, мг %	Токсичность (мышь, LD ₅₀), г/кг	Клиническое применение
<p>β-фенил-ГАМК (фенигама, фенибут синтезирован в СССР) [55, 66]; форма выпуска: в таблетках по 0.1 и 0.25 г и в ампулах по 10 мл 2.5%-ного раствора</p>	<p>Искусствен- ный препа- рат; в мозге нет</p>	<p>0.9, в/бр [78]</p> <p>0.75, орально [283]</p>	<p>Логоневрозы (заикание) у детей; тики функционального и органического происхождения у детей; повышение мышечного тонуса по пирамидному типу у постинсультных больных, тревожноастенические состояния при неврозах и психопатиях у детей и взрослых; нарушения сна у практически здоровых, больных неврозами, при сосудистых и старческих психозах; депрессивные и тревожно-депрессивные состояния при неврозах и реактивных психозах; состояния тревожно-тоскливого возбуждения и ночного беспокойства при сосудистых и старческих психозах; гипоманиакальные состояния; электросудорожная терапия — предупреждение побочных эффектов; состояния тревожного ожидания травмирующих диагностических процедур и хирургических вмешательств; потенцирование действия нейролептических средств и барбитуратов</p> <p>Анτισпастический препарат: спазмы и связи с рассеянным склерозом; спастическая параплегия, гипертонус мышц, мышечный спазм и т. п. неврологического происхождения</p>

β-п-хлор-фенил-ГАМК (Lioresal, Baclofen, Ciba, 34, 647-Ba)

и хирургических
целур и хирургических
потенцирование действия
нейролептиче-
ских средств и барбитуратов

0.75, орально
[283]

Антиэпилептический препарат: спазмы
в связи с рассеянным склерозом; спастиче-
ская паралич, гипертензивное мышеч-
ное напряжение и т. п. неврологического
происхождения

В-
(Lioresal, Ba-
р-н-хлор-фенил-ГАМК
difen, Ciba, 34, 647-Ba)

БОГАМК (гамибетал)

Применение per os и внутримышечное введение пре-
парата (2—4 г в день) при лечении больных идиопатической и
симптоматической эпилепсией выявило улучшение самочувствия,
ослабление головных болей, тенденцию к нормализации поведе-
ния и 60% случаев [14, 178, 260, 261, 361, 694]. Инъекции
БОГАМК непосредственно и СМЖ способствовали улучшению
состояния у больных эпилепсией со снижением частоты судорож-
ных приступов и избавлением от головных болей и шума в ушах
[515]. Лечение разных форм эпилепсии у 83 больных БОГАМК
(250 мг) в сочетании с диазепамом (5—10 мг) показало у 66 боль-
ных спустя 2—24 мес полное прекращение приступов, а у 12
больных приступы стали гораздо реже [669]. Интратекальное
введение БОГАМК совместно с гомокарнозином обнаружило
у 84% больных эпилепсией прекращение судорожных приступов
в течение более 3 лет [333, 334].

Значительное улучшение с нормализацией ЭЭГ было отмечено
у детей в возрасте 5—14 лет, страдавших хронической эпилеп-
сией, при их лечении БОГАМК [508]. Введение 1 г БОГАМК
пациентам с синдромами паркинсонизма вызывало у них релак-
сацию тонуса мышц, заметное повышение сухожильных рефлекс-
сов, уменьшение дрожания и улучшение общего их состояния
[338]. С некоторым успехом БОГАМК применяли для лечения
нервно-психических заболеваний [443] и при отсталости умст-
венного развития детей [534]. Эффективность препарата установ-
лена при различных формах гипертонической болезни с исчез-
новением субъективных ее симптомов, снижением кровяного
давления и улучшением кардиограммы [503, 509].

ГОМК (γ-оксибутират натрия)

Препарат проявил эффективность при судорогах
различной этиологии, включая status epilepticus [692]. Приме-
нение ГОМК у больных с гипоксическим отеком мозга, с менинго-
энцефалитами и с отравлениями дихлорэтаном и окисью углерода
показало прекращение судорог и возбуждения через 3—5 мин [82].
Эффективность лечебного действия ГОМК была отмечена при де-
прессивных состояниях у больных психозами и при неврозах
[23]. ГОМК оказывала отчетливое транквилизирующее действие
при неврастенических, неврозоподобных и некоторых психо-
патоподобных расстройствах. Терапевтический эффект опреде-
лялся влиянием на ведущий психопатологический синдром. При
этом уменьшалась интенсивность галлюцинаций, улучшалось
настроение, сон, ослаблялась раздражительность [4—6, 9]. ГОМК
является высокоэффективным средством для купирования психи-
ческого возбуждения при алкогольном делирии, так как быстро
снимает соматовегетативную симптоматику абстиненции [1].

В анестезиологической практике ГОМК впервые применила Лаборит [437] у взрослых больных и у детей по поводу вертебральной артериографии. Впоследствии ГОМК применяли при наркозе во время длительных хирургических процедур и операций на сердце и периферических сосудах, на грудной клетке, в брюшной полости при операциях рака желудка, во время ортопедических вмешательств и в клинике хирургической стоматологии [27—29, 57, 58, 84, 155, 182, 321, 555, 581]. Выявлена возможность применения ГОМК при хирургических вмешательствах у больных при гипертиреозе [95]. Наркоз ГОМК особенно показан у больных пожилого возраста и при большой степени риска оперативного вмешательства. Весьма удобно применение ГОМК для вводного наркоза в случаях, когда больных с лабильной психикой целесообразно усыпить в палате. Базис-наркоз в сочетании с закисью азота использовали у тяжелых и ослабленных больных, так как ГОМК повышала устойчивость организма к гипоксии. Хороший седативный эффект ГОМК наблюдали при введении в комплексе средств для премедикации у больных, оперированных на сердце в условиях искусственного кровообращения [13, 21, 32].

Показана целесообразность применения ГОМК (2 г, per os) совместно с промедолом для целей премедикации у гинекологических больных перед операциями под наркозом и комбинации ГОМК с морфином или анальгином в качестве обезболивающего средства при малых гинекологических вмешательствах [33, 34]. Применение ГОМК во время родов показало хороший анестетический эффект [209]. Особенно перспективна комбинация ГОМК с нейролептанальгезией дегидробензперидалом или фентанилом при кесаревых сечениях [467]. Не было угнетения дыхания плода при кесаревом сечении в случае применения ГОМК в комплексе анестезии-реанимации у больных в шоковом состоянии [7]. Противошоковое действие ГОМК связано с ее влиянием на увеличение минутного объема сердца на 15—20% [436]. Перспективность клинического применения ГОМК установлена в детской анестезиологии для наркоза у детей с цианотическими пороками сердца, при операциях с окклюзией кровотока, а также при хирургическом лечении новорожденных [53, 107, 108]. Успешным было проведение костных операций у детей (1—16 лет) при внутривенном комбинированном наркозе ГОМК с тиопенталом [38]. При удалении старческой катаракты под анестезией с помощью ГОМК (60 мг/кг, в/в) наблюдали снижение внутриглазного давления на 10—40% от начального уровня [183, 727].

β-фенил-ГАМК (фенибут)

У больных с неврозами в процессе лечения препаратом (8—46 дней) наступало значительное улучшение состояния: уменьшались напряженность и страх, сон становился глубже и

продолжительнее. Наблюдения над больными различными психическими заболеваниями с расстройствами сна, галлюцинаторными состояниями и психомоторными приступами показали, что применение фенибута оказывало отчетливое общее улучшение психического состояния больных с тотальным влиянием на все компоненты маниакального синдрома [10, 77, 79, 80]. Изучение ЭЭГ больных шизофренией выявило угнетение во всех кортикальных отведениях после приема фенибута (100—250 мг, per os) [44]. Больные истерией с ипохондрическим синдромом после приема препарата отмечали значительное улучшение и быстро выписывались из стационара. У 6 больных с мягкой реактивной депрессией выздоровление наступало после 2—3-недельного лечения. У 9 больных истерическим неврозом с ипохондрическими явлениями также было улучшение их состояния [30, 31].

У больных с маниакальным состоянием, с реактивной депрессией, с сенестопатическими явлениями инволюционной и сосудистой природы применение фенибута уменьшало двигательное возбуждение и выраженность маниакального эффекта, вследствие чего больные становились спокойнее, у них улучшалось настроение и исчезал немотивированный страх [4—6, 30].

Применение препарата у больных, страдающих хроническим алкоголизмом, также вызывало улучшение настроения с исчезновением мышечного тремора и нормализацией сна [4—6]. Назначение препарата в дозе не менее 1 г в сутки позволяет купировать аффективные нарушения и расстройства сна в период острой алкогольной абстиненции [76].

β -*n*-хлор-фенил-ГАМК (лиоресаль, баклофен)

Препарат (30—90 мг ■ день per os) обеспечивал снятие спазмов у пациентов при различных травматических парезах [174, 385, 546]. У 18 больных со спастичностью скелетных мышц был получен хороший клинический эффект после применения периферического нейролиза 5%-ным раствором фенола в сочетании с β -хлор-фенил-ГАМК (25—40 мг ■ день) [259]. Релаксация мышц достигалась только при пирамидных спастических явлениях, обусловленных патологическим процессом ■ спинном мозге [142]. При спастичности в результате множественного склероза или различных поражений спинного мозга баклофен в дозе 30—80 мг в день внутрь был эффективнее, чем диазепам [167]. Применение лиоресали считают целесообразным при спинальной или спиноцеребральной форме заболевания, при которой повышение мышечного тонуса значительно преобладает над умеренными парезами [185]. Результаты клинического применения лиоресали были предметом обсуждения международного симпозиума в Вене в 1971 г. [291] и конференции в Брайтоне ■ 1972 г. [147].

Гомопантотеновая кислота (пантогам)

Гомопантотеновая кислота (ГПК) является противосудорожным средством с седативным компонентом и умеренным гипотензивным действием. Клинические исследования на больных с последствиями энцефалита обнаружили, что введение ГПК (1—3 г в день per os) в течение 3 мес вызывало улучшение речи и моторных движений и нормализовало ЭЭГ с появлением основных волн. Соответствующие улучшения были найдены также в ЭЭГ умственно отсталых детей, получавших ГПК [324, 516, 518, 520]. Клиническое улучшение отмечено при длительном лечении ГПК осложненных форм энцефалитов, миоклонусов, нервных тиков, тремора различной природы. Положительный эффект ГПК был также показан после ее применения у умственно отсталых детей 5—14 лет [23, 43].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Все более
механизмы распрост
бликают нас к позна
ности ЦНС. Вместе с т
свидетельствует, что п
ровне, обуславливают
тельной системы и зависи
тормозных нейронов. Н
взаимодействием не
последние два десятиле
в центральном тормоз
в синапсах мозга м
226, 280, 292, 323, 36
630, 642, 703, 710.
Анализ эксперименталь
того, что ГАМК отве
длителям, позволяет ее
в нервной сист
логического действия
выраженно имитирует
мембраны
мембранный потенциа
рицательным
ого пери
в к
ка

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Все более глубокое проникновение в молекулярные механизмы распространения возбуждения и торможения приближают нас к познанию поразительно многообразной деятельности ЦНС. Вместе с тем рассмотрение целостной нервной системы свидетельствует, что процессы, происходящие на синаптическом уровне, обуславливают проявление функциональной активности целой системы и зависимости от торможения возбуждающих или тормозных нейронов. Нормальная деятельность ЦНС регулируется взаимодействием нейронов, содержащих разные медиаторы. В последние два десятилетия складывается представление о ГАМК, как центральном тормозном медиаторе, широко распространенном в синапсах мозга млекопитающих [67, 69, 119, 127, 159, 205, 226, 280, 292, 323, 367, 425, 484, 492, 523, 538, 572, 573, 580, 629, 630, 642, 703, 710, 711].

Анализ экспериментальных данных, приводимых в доказательство того, что ГАМК отвечает ряду требований, предъявляемых к медиаторам, позволяет ее признать специфическим медиатором торможения в нервной системе млекопитающих. Исследования физиологического действия ГАМК показали, что эта аминокислота выраженно имитирует эффекты синаптического торможения: сопротивление мембраны нервных клеток резко снижается, а трансмембранный потенциал, создаваемый ионами хлора, становится более отрицательным. Эти эффекты ГАМК выявляются в течение очень малого периода времени и при аппликации ее к нервным образованиям в количествах меньше 10^{-14} М. Введение ионов хлора обращало как ТПСР, генерируемый тормозным импульсом, так и вызванную ГАМК гиперполяризацию. Тормозное действие ГАМК имеет тот же ионный механизм, что и ТПСР: преимущественное увеличение проницаемости постсинаптической мембраны для ионов хлора.

Следует признать, что некоторые положения относительно действия ГАМК на процессы синаптической передачи в мозге пока еще довольно спорны.

Наши представления о структуре ГАМК-рецепторов, о молекулярных силах специфического натрий-калиевого насоса и о биохимических механизмах синаптической передачи все еще фраг-

ментарны. Роль ионов кальция для высвобождения ГАМК из синаптических пузырьков при прохождении нервного импульса предстоит еще объяснить. Микроионофоретическое подведение ГАМК через многоствольный микрокапиллярный электрод к отдельному нейрону обуславливает возможность появления экспериментальных артефактов в связи с кислотностью растворов ГАМК при ионофорезе и большим избытком ее применения, а также в результате вероятности электрического взаимодействия между ионофоретическим и регистрирующим электродами [425].

В настоящее время пока отсутствует биохимическая теория, объясняющая в терминах обмена веществ ЦНС с точными количественными показателями конкретные закономерности выделения медиаторов в синаптическую щель и механизм тормозного медиатора на пре- и постсинаптические структуры.

Исследования, которые проводятся в лабораториях нашей страны и за рубежом, имеют своей целью кинетическое исследование соответствующих биохимических и физиологических факторов в одиночном синапсе, который функционирует как неотъемлемая часть нейронных путей ЦНС.

Американский исследователь Робертс [61, 569, 770] на основе широких нейрохимических и нейрофизиологических положений разработал модель синапса. Данные большого числа исследований по анализу компонентов цикла Кребса и связанных с ним аминокислот головного мозга были введены в электронно-вычислительную машину, в результате чего была создана модель в форме 104 химических реакций с участием 42 соединений и рассмотрена компартментализация биохимических реакций головного мозга. По мнению автора [305], ГАМК по своим кинетическим параметрам вполне удовлетворяет требованиям к нейромедиатору.

По всей вероятности, глиальные клетки также связаны с процессами синаптического торможения и могут оказывать влияние на свойства мембраны нейронов посредством регуляции выхода ГАМК из нейроглии, являющейся ее резервуаром [335, 605]. Для регулирования обмена веществ в нервной ткани при различных функциональных состояниях ЦНС большое значение имеет распределение ГАМК и других биологически активных соединений между внутри- и внеклеточными пространствами головного мозга. Нарушение равновесия в этом распределении, как и сдвиги в деятельности нейронов, содержащих различные медиаторы, вызывает развитие патологического состояния.

Перспектива использования ГАМК и ее производных в клинической практике неврологии и психиатрии открывает возможность на основе принципа подражания естественным метаболитам нервной ткани создания нового класса лекарственных средств, воздействующих на функции ЦНС. Предпринятые попытки воздействия на функции мозга через ГАМК посредством регуляции

активности ферментов ее обмена пока не дали ощутимого практического результата. Изыскание специфически фармакологических средств связано с вопросами их токсичности и стойкости в организме, особенно при длительном применении у хронических больных, и прохождения через ГЭБ.

В настоящее время затруднительно дать правильную оценку данных о проникновении ГАМК через ГЭБ. Неизменность ее концентрации в целом мозге при парентеральном введении не исключает возможности сдвигов в содержании свободной и связанной ГАМК в небольших по объему, но функционально значимых отделах мозга.

Проявление лечебных эффектов ГАМК при введении ее различными путями может объясняться изменением ГЭБ, обусловленным действием ряда факторов: наркоза, опосредованного действия через периферические рецепторы благодаря таким сильным периферическим эффектам ГАМК, как сосудорасширяющий (особенно в мозговых сосудах), гипергликемический, обезвоживающий; повышения проницаемости ГЭБ при судорогах и расстройствах нервной системы, проникновение в мозг в гипоталамусе, где ГЭБ развит меньше, при многократном введении больших ее доз и т. д. В нормальной СМЖ количество ГАМК крайне ничтожно, но ее появление показано в СМЖ детей при гнойных менингитах, что, вероятно, свидетельствует о глубоких деструктивных изменениях в нервной системе при данном заболевании [176, 177].

ГАМК обладает способностью усиливать кровоснабжение мозга [39] и повышать напряжение кислорода в мозговой ткани. В артериях виллизиевого круга, передних и задних мозговых артериях, а также в крупных сосудах мягкой мозговой оболочки показано наличие ГАМК и ферментативной активности ГДК [40, 41].

В механизмах влияния ГАМК на мозговую гемодинамику проявляется ее способность влиять на респираторный компонент кислотно-щелочного баланса артериальной крови [2].

В той или иной степени, прямо или косвенно любая судорожная активность организма взаимосвязана с системой ГАМК, детали которой нам пока еще не ясны. Систематическое или интрацеребральное введение ГАМК приводит к уменьшению или торможению многих видов судорог, в механизме которых имеет значение ферментативная активность ГДК [463]. Дальнейшее изучение функциональной роли компартментов глутаминовой кислоты и ГАМК и установление интенсивности обмена ГАМК в период до, после и в особенности в течение судорог будет способствовать выяснению деталей механизма, связанных с уменьшением уровня ГАМК в ткани мозга, для генеза судорожной активности.

Следует подчеркнуть, что лечебный эффект ГАМК и ее производных при различных психических заболеваниях возможен только при длительном применении, поскольку они действуют

симптоматически. В связи с этим приобретает актуальность продолжение нахождения в организме введенных препаратов посредством их комбинации с пролонгирующими веществами, способствующими обратному связыванию с белками. Для лучшего проникновения через ГЭБ и специфического воздействия на медиаторную передачу имеет значение усиление липидорастворимых свойств применяемых производных ГАМК. По-видимому, следует обратить внимание на их комплексообразование с соединениями, обладающими поверхностно-активными свойствами с целью накопления на границе раздела в районе синаптических образований.

Модифицирование ГАМК посредством введения в ее молекулу триорганисилильных или других кремнесодержащих групп представляет несомненный интерес для конструирования новых лекарственных средств. Введение кремния в лекарственные препараты может повышать их проникновение через клеточные мембраны и пролонгировать или усиливать их действие [15]. Единственным средством реальной активизации ГДК является лишь введение витамина В₆. В основном потенцирование действия ГАМК осуществляется за счет ингибирования фермента ее деградации — ГАМК-Т. В последние годы уделяется внимание созданию новых препаратов, имитирующих нейролептический эффект ГАМК, к которым относится группа гамма-аминобутирофенонов [264, 265], которые, по-видимому, взаимодействуют с ГАМК-рецепторами, оказывая ГАМК-подобный эффект на постсинаптическую мембрану нейронов [480].

Исходя из важности роли ГАМК и витаминов в деятельности ЦНС и для обеспечения лучшего проникновения через ГЭБ были получены ацильные производные ГАМК с радикалами γ -оксибутирил-ГАМК, пантоил- β -фенил-ГАМК, никотиноил-ГАМК, никотиноил- β -фенил-ГАМК и др. [8, 87].

Задачей биохимиков и химиков, работающих в области фармацевтической химии, является выяснение терапевтической основы лечебного эффекта лизатов мозга. Итальянский препарат лизо-нейро показал седативное, транквилизирующее и даже противосудорожное действие. Отмечено его миорелаксантное действие на скелетные мышцы. Благоприятный эффект применения лизо-нейро установлен при цефалалгическом, депрессивном и тревожном синдромах неврастенической этиологии [184, 232, 233, 316, 317].

Тайный химизм больного мозга пока еще скрыт от нас пеленой незнания. Даже при одинаковом диагнозе психического заболевания степень нарушения функционального состояния нервной системы и ее возможные органические повреждения могут быть различными.

Малотоксичные производные ГАМК, способные восстанавливать нарушенный химизм мозга у психических больных, к сожалению, еще не показывают таких чудес в борьбе

с безумием и полного выздоровления всех больных, как это делают антибиотики при некоторых инфекционных болезнях. У одних больных проявляется положительное действие препаратов ГАМК, у других же — их лечебный эффект отсутствует. Однако перспектива использования ГАМК и ее производных в неврологии и психиатрии представляет исключительную практическую ценность, открывая возможность создания новых эффективных лекарств, близких к продуктам, синтезирующимся в мозге, обеспечивая избирательность их центрального действия и низкую токсичность, что особенно важно при длительном применении у хронических больных.

Исследование активности ферментов обмена ГАМК и изыскание веществ, избирательно влияющих на них, открывает путь рационального лечения нарушений обмена веществ, лежащих в основе ряда заболеваний нервной системы. В настоящее время можно указать на перспективу практического применения производных ГАМК в трех областях современной медицины.

1. Использование производных ГАМК в качестве противоопухолевых средств. Клетки асцитной опухоли обладают выраженной способностью к накоплению α , γ -диаминомасляной кислоты, которая даже вытесняет из клетки большую часть калия [192, 543]. Введение остатка аминокислот в молекулу канцеролитического агента позволяет повысить его способность избирательно накапливаться в пролиферирующих клетках. Пептиды сарколизина, содержащие β - и γ -аминомасляные кислоты, показали высокую избирательную противоопухолевую активность и оттоксичности саркомы 45 [37]. Для усиления цитотоксического действия актиномицина Д и снижения его токсичности был осуществлен синтез его лактама, в котором оба остатка треонина были замещены L-трео- α , β -диаминомасляной кислотой, что в 5 раз снизило токсичность и в 10 раз увеличило антибактериальную и противоопухолевую активность [109, 110]. Таким образом, введение производных ГАМК в структуру противоопухолевых соединений позволяет усилить избирательность цитотоксического действия в мягких условиях, присущих живым клеткам.

2. Использование производных ГАМК в космической медицине. Эта возможность связана с эффектом препаратов ГАМК (в особенности ГОМК) повышать устойчивость организма к действию гипоксии [45]. Предварительное введение ГОМК (500 мг/кг. в/бр) предупреждало увеличение концентрации молочной кислоты в тканях головного мозга и сердца животных, подвергнутых действию гипоксии [54]. Концентрация ГАМК возрастала в головном мозге мышей, помещенных в гелиево-кислородную среду (80% He и 20% O₂) под давлением при 1 или 60 атм с длительностью пребывания в 1 мин, 12 и 24 ч [700]. Вторым аспектом этой проблемы является терапевтическое применение ГОМК для лик-

видации бессоницы, обусловленной продолжительной работой с физическим и умственным напряжением. При этом наблюдается восстановление общей активности нервных структур с одновременным увеличением уровня ГАМК и проявление парадоксальной стадии сна.

Показано, что лишение этой фазы сна вызывает психические и нейрофизиологические изменения, связанные с нарушением обмена ГАМК [435, 593].

Длительный период разнообразных стрессовых условий, которым подвергаются космонавты в полете, обуславливает у них подавление эмоциональных реакций и снижение двигательной активности. Детальное установление роли компонентов системы ГАМК в процессах гипоксии и гипероксии в парадоксальной стадии сна, характеризующейся высокой активностью мозга (фаза сновидений), увеличением потребления кислорода и частоты дыхания с одновременным максимумом мышечной релаксации, вероятно, станет основанием для практического применения этих данных для обеспечения нормальной психофизиологической реактивности организма космонавтов.

3. Препараты ГАМК для лечения алкоголизма. Исследование показателей системы ГАМК при хронической алкоголизации [71, 651, 656] и биохимических процессов в ткани мозга при лишении алкоголя в случае длительного предварительного его введения [315] свидетельствует, что средства для купирования абстинентного синдрома следует искать среди препаратов, активирующих системы мозга, связанные с биогенными аминами и ГАМК. Для ликвидации соматовегетативных симптомов алкогольного делирия получили клиническое применение β -фенил-ГАМК и натриевая соль ГОМК.

По-видимому, для создания патогенетических средств лечения алкоголизма перспективным будет синтез производных ГАМК с литием. Полагают, что действие лития (300 мг/кг, в/бр, изотонический раствор) связано с увеличением вхождения углеродных атомов глюкозы в структуры мозга [242, 243]. Острое или хроническое (7 дней) введение лития (2—20 мк/экв./г, в/бр) вызывало увеличение уровня глутаминовой кислоты в миндалине и гипоталамусе, а ГАМК — лишь в гипоталамусе. Спустя несколько дней после прекращения его введения содержание глутаминовой кислоты было еще повышено только в миндалине, а уровень ГАМК оставался высоким в гипоталамусе [158, 589]. Анти-судорожное действие лития (9.4 мМ/кг) у крыс, подвергнутых гипероксии, связано с сохранением высокого уровня ГАМК в мозге животных [565].

Широкое поле деятельности открыто для исследовательской работы различных специалистов в области создания новых лекарственных средств, эффективность которых обусловлена их участием в обмене ГАМК.

Пытливый ум
многообразной до
даже воображении
вскал разгадки се
являют величайше
ность с таким де
который чрезвычай
своих живых проц
приближают чело
ной мечты — полно
системы.
Это крайне важн
стресса, так как да
психической деятел

Пытливый ум человека пробует познать основы поразительно многообразной деятельности собственного мозга, но зачастую даже воображение останавливается в нерешительности. В поисках разгадки секретов нервных механизмов исследователи проявляют величайшее терпение и столь же величайшую осторожность с таким деликатным объектом исследования, как мозг, который чрезвычайно легко и быстро утрачивает специфичность своих живых процессов. Успехи современных достижений науки приближают человека к реальности осуществления его заветной мечты — полного выяснения работы центральной нервной системы.

Это крайне важно для самых разных аспектов социального прогресса, так как дает в руки людей неограниченную власть над психической деятельностью мозга для блага человечества.

ЛИТЕРАТУРА

- 100

14. Винницкий И. γ -амино- β -оксим
Ж. невропатол.
15. Воронков М. Г., З
«Зинатне», 1971.
16. Гершеневич З. С., Э
Шугаев В. С., Э
близме мозга. —
тельности нервной
Гершман Р. Н., И.
биоэлектрической
ными параличами,
по невропатол., по
Денисенко П. П., Ли
ских аналогов γ -а
мед. ин-та, Казань,
Даткина М. Е. Основ
1975.
Зобачева М. М. Метод
пед. ин-та им. А. И.
112.
1. Зольников С. М., Степ
анестезии с применен
операциях на сердце.
ловных клиники и скор
100.
Зубовская А. М., Острова
эффекта янтарного полу
Бул. eksper. биол. мед
Паразит М. А., Лобано
божинова Г. С. Сравни
пантотеновой и гомопант
и физиологии витаминов
Ильченко Р. Ю., Винниц
ампа. — Фармакол. ток
Кометиани П. А., Клейн
Чикадзе В. Н. Пути о
ном мозге. — В кн.: Воп
Тбилиси, «Медпиреба»,
Савтез В. М., Евдокимо
с. 21—22.
Ворожик В. М., Рязанков
вание оксибутирата
в тканях. — Вестн. н
М. И., Сачков В. И.
вопросы нового нарко
М. И., Сачков В. И.
1970, с. 293—300.
оксибутирата натрия
М. И., Сачков В. И.,
Матер. Препарат фе
1970, с. 387—388.
И. И. Фенибут(фенига
исследования соматическ
Г. Ч. 1. Куйбышев, 19
(ОМК) для премедикации

14. Винницкий И. М., Бергельсон Н. М. Противосудорожное действие γ -амино- β -оксимасляной кислоты в эксперименте и клинике. — Ж. невропатол. психиатр., 1968, т. 68, с. 1662—1667.
15. Воронков М. Г., Зелчан Г. И., Лукевич Э. Я. Кремний и жизнь. Рига, «Зинатне», 1971.
16. Гершеневич З. С., Кричевская А. А., Погорелова Т. Н., Шортанова Т. Х., Шугалей В. С., Эмирбеков Э. З. Гамма-аминомасляная кислота в метаболизме мозга. — В кн.: Роль гамма-аминомасляной кислоты в деятельности нервной системы. Изд-во ЛГУ, 1964, с. 28—35.
17. Гершман Р. Н., Илюшина Г. Г., Яковлева С. М. Динамика показателей биоэлектрической активности головного мозга у детей с церебральными параличами, получавших АЦС и гаммалон. — Всесоюз. конф. по невропатол., психиатр. детск. возраста. М., 1974, с. 66—68.
18. Денисенко П. П., Лисицына К. А. Биологическая активность циклических аналогов γ -аминомасляной кислоты. — Науч. тр. Казанск. мед. ин-та, Казань, 1969, т. 28, с. 129—130.
19. Дяткина М. Е. Основы теории молекулярных орбиталей. М., «Наука», 1975.
20. Зобачева М. М. Метод синтеза γ -аминокислот. — Учен. зап. Ленингр. пед. ин-та им. А. И. Герцена. Хим. отдел., 1959, т. 160, с. 85—112.
21. Зольников С. М., Степанов Ю. Л., Грекова Н. А. Особенности течения анестезии с применением гамма-оксимасляной кислоты (ГОМК) при операциях на сердце. — В кн.: Обезболивание и реанимация в условиях клиники и скорой помощи. Киев, «Здоровье», 1966, с. 99—100.
22. Зубовская А. М., Островская Р. У., Цыбина Н. М. Механизм защитного эффекта янтарного полуальдегида и его производных при гипоксии. — Бюл. exper. биол. мед., 1974, т. 78, с. 62—65.
23. Израэлит М. А., Лобанова М. Л., Авакумов В. М., Карева Г. Ф., Евдокимова Г. С. Сравнительная фармакологическая характеристика пантотеновой и гомопантотеновой кислот. — В кн.: Новое в биохимии и физиологии витаминов и ферментов. М., 1972, с. 42—49.
24. Илюченко Р. Ю., Винницкий И. М. Противосудорожное действие букс-амина. — Фармакол. токсикол., 1965, т. 28, с. 530—533.
25. Кометиани П. А., Клейн Б. Э., Иорданишвили Г. С., Гвалия Н. В., Чикваидзе В. Н. Пути образования и устранения аммиака в головном мозге. — В кн.: Вопросы биохимии нервной и мышечной систем. Тбилиси, «Мецниереба», 1965, с. 41—63.
26. Копелевич В. М., Евдокимова Г. С., Мариева Т. Д., Шмуйлович Л. М. Синтез D-гомопантотеновой кислоты. — Хим. фарм. ж., 1971, № 9, с. 21—22.
27. Корюкин В. М., Рыженков В. Е., Леоско В. А., Котомина Г. Л. Применение оксибутирата натрия при некоторых хирургических вмешательствах. — Вестн. хирург., 1969, т. 101, с. 78—82.
28. Кузин М. И., Сачков В. И., Плохой А. Д. Результаты клинического изучения нового наркотика оксибутирата натрия. — В кн.: Актуальные вопросы брюшной хирургии, анестезиологии и реанимации. Новосибирск, 1970, с. 293—300.
29. Кузин М. И., Сачков В. И., Плохой А. Д., Беляев Г. А. Применение оксибутирата натрия в хирургической клинике. — В кн.: Оксибутират натрия. М., «Медицина», 1968, с. 76—92.
30. Куколева И. И. Препарат фенибут(фенигама) в психиатрической практике. — Матер. науч.-практ. конф. врачей Куйбышевской обл. Куйбышев, 1970, с. 387—388.
31. Куколева И. И. Фенибут(фенигама)-лечебный эффект. — В кн.: Дальнейшие исследования соматических основ и терапии психических заболеваний. Ч. 1. Куйбышев, 1971, с. 330—334.
32. Лакоза Г. Н. Применение препаратов масляной кислоты (фенигама и ГОМК) для премедикации и вводного наркоза при внутригрудных

- вмешательствах. — В кн.: Обезболивание и реанимация в условиях клиники и скорой помощи. Киев, «Здоровье», 1966, с. 116—117.
33. Лапин Р. А. Влияние оксibuтирата натрия на активность наркотических и ненаркотических анальгетиков. — Фармакол. токсикол., 1973, т. 36, с. 9—11.
 34. Лапин Р. А., Потапова О. Н. Премедикация оксibuтиратом натрия совместно с наркотическими и ненаркотическими анальгетиками. — Акушерство и гинекол., 1973, № 4, с. 70—72.
 35. Лапин И. П., Хаунина Р. А. Фармакология и клиническое применение гамма-аминомасляной кислоты и ее производных. — В кн.: Роль гамма-аминомасляной кислоты в деятельности нервной системы. Изд-во ЛГУ, 1964, с. 101—115.
 36. Лапин И. П., Хаунина Р. А., Сопова А. С., Перекалин В. В., Хвильвицкий Т. Я., Зобачева М. М. Лекарственное средство (авт. свид. СССР № 245996, 1967 г.). — Бюл. изобр., 1969, т. 7, с. 20.
 37. Лаукайтис В. А. Противоопухолевая активность и токсичность производных аминокислот и пептидов, содержащих цитотоксические группы. I. Пептиды сарколизина, содержащие β - и γ -аминомасляные кислоты. — Тр. АН ЛитССР, 1971, № 154, с. 183—193.
 38. Меняйлов Н. В., Франтов Р. Б., Нуриев Г. Г. Клинико-энцефалографические эффекты при комбинированном наркозе оксibuтиратом натрия в сочетании с тиопенталом у детей при костных операциях. — В кн.: Актуальные вопросы травматологии и ортопедии. Вып. 5. М., 1972, с. 100—103.
 39. Мирзоян С. А., Акопян В. П. Влияние γ -аминомасляной кислоты на мозговое кровообращение и кислородное напряжение в мозге. — Фармакол. токсикол., 1967, т. 30, № 5, с. 572—574.
 40. Мирзоян С. А., Казарян Б. А., Акопян В. П., Сафарян Э. Х. Об активности декарбоксилазы глутаминовой кислоты мозговых артерий и различных областей мозга собаки. — Вопр. биохим. мозга, Ереван, Изд. АН АрмССР, 1970, т. 6, с. 45—52.
 41. Мирзоян С. А., Казарян Б. А., Акопян В. П. Декарбоксилазная активность глутаминовой кислоты в сосудах мозга. — ДАН СССР, 1970, т. 190, с. 1241—1242.
 42. Митрофанов В. С., Русанова Н. Ф., Серебряков Л. А. Экспериментальная оценка токсичности натриевой соли γ -оксимасляной кислоты. — Фармакол. токсикол., 1964, т. 27, с. 485—487.
 43. Монсеев А. Г., Копелевич В. М., Израэлит М. А., Шмуйлович Л. М. D-гомопантотеновая кислота (физико-химические и фармакологические свойства, метаболизм, клиническое применение). — Фармакол. токсикол., 1973, т. 36, с. 489—494.
 44. Нанейшвили Б. Р., Сихарулидзе А. И. Материалы по экспериментальному изучению механизма действия фенибута. — Тр. Ленингр. науч.-исслед. психоневрол. ин-та, 1969, т. 52, с. 386—392.
 45. Осипова С. В. Влияние оксibuтирата натрия на устойчивость к гипоксии животных младших возрастных групп. — Фармакол. токсикол., 1971, т. 34, с. 603—606.
 46. Острцова И. Б., Сытинский И. А. Изучение активности глутаматдекарбоксилазы мозга крыс при действии стрихнина и изоникотинилгидразида. — Укр. биохим. ж., 1964, т. 6, с. 593—597.
 47. Островская Р. У. О возможности некоторых общих механизмов судорожного эффекта тиосемикарбазида и аминоксипурусной кислоты. — Бюл. экспер. биол. мед., 1973, т. 75, с. 60—62.
 48. Островская Р. У., Артеменко Г. Н., Раевский К. С. О нейротропных свойствах аминоксипурусной и γ -аминоксималяной кислот. — Фармакол. токсикол., 1970, т. 33, с. 137—142.
 49. Островская Р. У., Парин В. В. К анализу механизма нейротропной активности цетилового эфира γ -аминомасляной кислоты. — Бюл. экспер. биол. мед., 1973, т. 75, с. 47—49.

50. Островская Р. У., Парин В. В., Цыбина Н. М. Сравнительная нейротропная активность γ -аминомасляной кислоты и ее цетилового эфира. — Бюл. exper. биол. мед., 1972, т. 73, с. 51—55.
51. Островская Р. У., Цыбина Н. М., Протопопова М. В., Сколдинов А. П. Некоторые данные о получении и нейротропной активности альдегида янтарной кислоты. — Хим. фарм. ж., 1969, № 12, с. 21—26.
52. Островская Р. У., Шмидт И. Электрофизиологический анализ депримирующего действия некоторых производных γ -аминомасляной кислоты. Фармакол. токсикол., 1973, т. 75, с. 179—185.
53. Островский В. Ю., Петровская Э. Л. Применение оксибутирата натрия в детской анестезиологии. — В кн.: Оксибутират натрия. М., «Медицина», 1968, с. 92—106.
54. Островский В. Ю., Францев В. И., Петровская Э. Л., Гаселевич Е. Л., Островская Р. У. Влияние оксибутирата натрия на некоторые показатели тканевого обмена в условиях гипоксии. — Экспер. хирург. анестезиол., 1972, № 4, с. 62—64.
55. Перекалин В. В., Зобачева М. М. Синтез γ -аминокислот и пирролидонов. — ЖОХ, 1959, т. 29, с. 2905—2910.
57. Петраков Г. А., Аксельрод А. Ю. 4-оксибутират натрия как элемент комплекса реанимационных мероприятий у больных с массивной комбинированной травмой. — Науч. конф. Латвийск. респ. науч. об-ва травматологов-ортопедов, Рига, 1969, с. 551—554.
58. Плохой А. Д., Лурье Г. О., Сачков В. И. Реографические данные об изменениях мозгового кровообращения во время наркоза натриевой солью гамма-оксимасляной кислоты. — Вестн. хирургии, 1967, т. 99, с. 117—119.
59. Промыслов М. Ш., Соловьева Т. В., Соковнина Я. М. Особенности азотистого обмена нейроглии. — Тр. 5-й Всесоюз. конф. по нейрохимии, Тбилиси, 1970, с. 225—231.
60. Пюльман Б. Электронная биохимия. М., «Наука», 1966. 102 с.
61. Робертс Е. (Roberts E.) Синаптическая нейрохимия: некоторые предположения. — В кн.: Биохимия и функция нервной системы. Л., «Наука», 1967, с. 60—75.
62. Сазонова Н. С., Балашова Е. Г. Опыт клинического применения препарата гаммалон при детском церебральном параличе. — Ж. невропатол. психиатр., 1974, т. 74, с. 1464—1468.
63. Сащенко Л. П., Северин Е. С., Хомутов Р. М. О торможении декарбоксилазы L-глутаминовой кислоты производными гидроксиламина. — Биохимия, 1968, т. 33, с. 142—147.
64. Северин Е. С., Гнучев Н. В., Ковалева Г. К., Гуляев Н. Н., Хомутов Р. М. Конформационные ингибиторы пиридоксальных ферментов. — В кн.: Химия и биология пиридоксального катализа (Тр. 2-го Междунар. симп., Москва, 1966 г.). М., «Наука», 1968, с. 392—400.
65. Северин Е. С., Сащенко Л. П., Ковалева Г. К., Хомутов Р. М. Эффективный ингибитор трансаминазы γ -аминомасляной кислоты. — Биохимия, 1968, т. 33, с. 1210—1213.
66. Смирнова А. А., Перекалин В. В., Щербаков В. А. Синтез γ -аминокислот и α -пирролидонов. — ЖОрХ, 1968, т. 4, с. 2245—2255.
67. Сытинский И. А. Гамма-аминомасляная кислота в деятельности нервной системы. Л., «Наука», 1972. 197 с.
68. Сытинский И. А. Клиническое применение производных γ -аминомасляной кислоты в экспериментальной и клинической психиатрии и неврологии. — Ж. невропатол. психиатр., 1971, т. 71, с. 297—304.
69. Сытинский И. А. Средства для лечения заболеваний головного мозга, воздействующие на метаболизм γ -аминомасляной кислоты. — ЖВХО им. Д. И. Менделеева, 1973, т. 17, с. 182—192.
70. Сытинский И. А., Аверирова Е. Л. Система гамма-аминомасляной кислоты головного мозга позвоночных животных различных системати-

- ческих групп. — В кн.: Нервная система. Вып. 8. Изд-во ЛГУ, 1967, с. 73—78.
71. Сытинский И. А., Гузиков Б. М., Гоманько М. В., Сапегина А. А., Соболева Н. М. Алкоголь и гамма-аминомасляная кислота мозга. — Вопр. биохим. мозга, Ереван, Изд-во АН АрмССР, 1973, т. 8, с. 331—342.
 72. Сытинский И. А., Бернштам В. А., Прияткина Т. Н. Активность глутаматдекарбоксилазы и содержание γ -аминомасляной кислоты в разных отделах головного мозга. — В кн.: Нервная система. Вып. 6. Изд-во ЛГУ, 1965, с. 19—26.
 73. Сытинский И. А., Чайка Т. В., Бернштам В. Л. γ -Аминомасляная кислота и глутаматдекарбоксилаза в опухолях головного мозга человека. — Вопр. мед. химии, 1968, т. 14, с. 434—436.
 74. Туманова С. Ю. Специфические липиды нейрональных мембран. — Усп. совр. биол., 1976, т. 81, вып. 2, с. 193—208.
 75. Уиттейкер В. П. (Whittaker V. P.). Выделение нервных окончаний и синаптических пузырьков из центральной нервной системы при помощи техники субклеточного фракционирования. — В кн.: Биохимия и функция нервной системы. Л., «Наука», 1967, с. 207—214.
 76. Ураков И. Г., Мозаис М. Р. Применение фенибута при лечении хронического алкоголизма. — Тез. докл. Тамбовск. обл. конф. невропатол. и психиатров по борьбе с алкоголизмом. Тамбов, 1971, с. 135—137.
 77. Хаунина Р. А. Сравнение фармакологической активности гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и ее производных. — В кн.: Фармакология и химия. М., 1965, с. 362.
 78. Хаунина Р. А. Зависимость между структурой и действием среди фенильных производных γ -аминомасляной кислоты. — Фармакол. токсикол., 1968, т. 31, с. 202—205.
 79. Хвиливицкий Т. Я., Беляев В. П., Колесникова М. Я. Результаты лечебного применения в психиатрической клинике фенигама — нового отечественного транквилизатора. — В кн.: Психофармакология и лечение нервных и психических заболеваний. Л., 1964, с. 22—23.
 80. Хвиливицкий Т. Я., Беляев В. П., Колесникова М. Я. Первый опыт применения β -фенил-, γ -аминомасляной кислоты в психиатрической клинике. — Матер. к симп.: Физиол., биохим., фармакол. эффекты гамма-аминомасляной кислоты в нервной системе. Л., 1964, с. 42—43.
 81. Хомутов Р. М., Северин Е. С., Ковалева Г. К., Гуляев Н. Н., Гнучев Н. В., Сащенко Л. П. Об избирательном торможении пиридоксальных ферментов субстратоподобными ингибиторами. — В кн.: Химия и биология пиридоксального катализа (Тр. 2-го Междунар. симп., Москва, 1966). М., «Наука», 1968, с. 381—391.
 82. Худошин В. К., Слободяник А. Л. К вопросу лечения судорожных состояний гамма-оксимасляной кислотой. — В кн.: Актуальные проблемы анестезиологии — реанимации. Львов, 1969, с. 413—414.
 83. Хумарян Н. Г., Мамиконян Р. С. О роли гамма-аминомасляной кислоты в регуляции уровня гликемии при сахарном диабете. — Ж. exper. клин. мед., 1967, т. 7, с. 3—9.
 84. Ценов Л. М. Некоторые данные по применению оксипутирата натрия в клинике хирургической стоматологии. — Тр. Смоленск. мед. ин-та, 1968, т. 26, с. 345—347.
 85. Цыбина Н. М., Островская Р. У., Протопопова Т. В., Парин В. В., Селезнева Н. И., Сколдинов А. П. Синтез и нейротропная активность некоторых производных γ -аминомасляной кислоты. — Хим. фарм. ж., 1974, т. 8, с. 10—13.
 86. Чуппина Л. М. Химическая гетерогенность отрицательных компонентов различных вызванных потенциалов. — Нейрофизиология, 1970, т. 2, с. 412—417.
 87. Шмуйлович Л. М. Синтез и физико-химический анализ препаратов на основе гамма-аминомасляной кислоты. — Автореф. канд. дис. М., 1972.
 88. Щербатов В. А., С...
нанса γ -аминомасл...
Матер. к симп.: Ф...
ляной кислоты в...
Щипакина Т. Г., Кул...
структур лимбическ...
т. 45, с. 174—176.
Щипакина Т. Г., Кул...
декарбоксилазы в с...
системы. — Укр. био...
Экклс Дж. (Eccles J. C.)...
Экклс Дж. (Eccles J. C.)...
М., «Мир», 1971, 168...
Aghajanian G. K., Roth R...
dopamine localization...
Exp. Ther., 1970, v. 1...
Akert K. Struktur und U...
Klin. Wochensh., 1971...
Akimoto M., Tsuyoshi K.,...
and surgical intervention...
in blood serum of man. —
1974.
Alberici de Canal M., Rodrig...
synthesis in brain subcellula...
Biochem. Pharmacol., 1972...
Alberici de Canal M., Rodrigu...
mic acid decarboxylase inh...
convulsant drug allylglycine...
p. 137—143.
Altmann H., Bruggencate G. te...
tion of glycine and GABA in hy...
88 331, S. 90—94.
Altmann H., Bruggencate G. ten, S...
butyric acid and glycine on...
1973, Bd 342, S. 283—288.
Arai D. GABA B₂ en epilepsia...
1971, v. 17, p. 218—225.
N.-E., Magnusson T., Stock...
mechanisms on the increas...
of treatment with gammah...
Arch. Pharmacol., 1973...
N.-E., Stock G. Inhibitory...
gammaaminobutyric acid o...
— Naunyn-Schmiedeberg...
— 92.
Hayatsu R., Studi...
Science, 1973, v. 18...
Eccles J. C., S...
p. 1080—10...
Eccles J. C...
types of cells, th...
1964, v...
H. Johns...
studies c...
J...
A...
1972.

88. Щербаков В. А., Сытинский И. А. Спектры ядерного магнитного резонанса γ -аминомасляной кислоты и ее гомологов в различных средах. — Матер. к симп.: Физиол. биохим. фармакол. эффекты гамма-аминомасляной кислоты в нервной системе. Л., 1964, с. 43—44.
89. Щипакина Т. Г., Кульмас К. Н. Глутаматдекарбоксилазная активность структур лимбической системы мозга. — Укр. биохим. ж., 1973, т. 45, с. 174—176.
90. Щипакина Т. Г., Кульмас К. Н. Распределение активности глутаматдекарбоксилазы в субклеточных фракциях структур лимбической системы. — Укр. биохим. ж., 1974, т. 46, с. 41—45.
91. Экклс Дж. (Eccles J. C.). Физиология синапсов. М., «Мир», 1966. 395 с.
92. Экклс Дж. (Eccles J. C.). Тормозные пути центральной нервной системы. М., «Мир», 1971. 168 с.
93. Aghajanian G. K., Roth R. H. γ -Hydroxybutyrate induced increase in brain dopamine localization by fluorescence microscopy. — J. Pharmacol. Exp. Ther., 1970, v. 175, p. 131—138.
94. Akert K. Struktur und Ultrastruktur von Nervenzellen und Synapsen. — Klin. Wochensh., 1971, Bd 49, S. 509—519.
95. Akimoto M., Tsuyoshi K., Tsutomi O. The influence of γ -hydroxybutyrate and surgical intervention on TTG level in blood plasma and thyroxin in blood serum of man. — Jap. J. Anesthesiol., 1971, v. 20, p. 1010—1024.
96. Alberici de Canal M., Rodriguez de Lores Arnaiz G. Inhibition of protein synthesis in brain subcellular fractions by the convulsant allylglycine. — Biochem. Pharmacol., 1972, v. 21, p. 133—136.
97. Alberici de Canal M., Rodriguez de Lores Arnaiz G., De Robertis E. Glutamic acid decarboxylase inhibition and ultrastructural changes by the convulsant drug allylglycine. — Biochem. Pharmacol., 1969, v. 18, p. 137—143.
98. Altmann H., Bruggencate G. ten, Sonnhof U. Differential strength of action of glycine and GABA in hypoglossus nucleus. — Pflügers Arch., 1972, Bd 331, S. 90—94.
99. Altmann H., Bruggencate G. ten, Sonnhof U., Steinberg G. Action of γ -aminobutyric acid and glycine on red nucleus neurones. — Pflügers Arch., 1973, Bd 342, S. 283—288.
100. Ameri D. GABA B₀ en epilepsia humana. — Acta neurol. Latinoamer., 1971, v. 17, p. 218—225.
101. Andén N.-E., Magnusson T., Stock G. Effects of drugs influencing monoamine mechanisms on the increase in brain dopamine produced by axotomy or treatment with gammahydroxybutyric acid. — Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 1973, Bd 278, S. 363—372.
102. Andén N.-E., Stock G. Inhibitory effect of gammahydroxybutyric acid and gammaaminobutyric acid on the dopamine cells in the substantia nigra. — Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 1973, Bd 279, S. 89—92.
103. Anders E., Hayatsu R., Studier M. H. Organic compounds in meteorites. — Science, 1973, v. 182, p. 781—790.
104. Andersen P., Eccles J. C., Schmidt R. F., Yokota T. Identification of relay cells and interneurons in the cuneate nucleus. — J. Neurophysiol., 1964, v. 27, p. 1080—1095.
105. Andersen P., Eccles J. C., Sears T. A. The ventrobasal complex of the thalamus: types of cells, their responses and their functional organization. — J. Physiol., 1964, v. 174, p. 370—399.
106. Andrews P. R., Johnston G. A. R. Molecular orbital and proton magnetic resonance studies of bicuculline. — Nature New Biol., 1973, v. 243, p. 29—30.
107. Arques-Bach J., Adell Santamaria A. Le gamma-hydroxybutyrate sodique et l'anesthésie chez l'enfant. — Ann. anesthésiol. franc., 1968, t. 9, p. 565—572.

108. Arques-Bach J., Adell Santamaria A. El gamma-hydroxybutirato sodico en la anestesia pediatrica. — Rev. esp. anestesiología y reanim., 1968, t. 15, p. 610—615.
109. Atherton E., Meienhofer J. A synthesis of actinomycin D lactam. — J. Amer. Chem. Soc., 1972, v. 94, p. 4759—4761.
110. Atherton E., Patel R. P., Sano Y., Meienhofer J. Synthesis of actinomycin D lactam [1',1'-bis (L-threo- α,β -diaminobutyric acid)] actinomycin D. — J. Med. Chem., 1973, v. 16, p. 355—358.
111. Awapara J., Landua A. J., Fuerst R., Seale B. Free γ -aminobutyric acid in brain. — J. Biol. Chem., 1950, v. 187, p. 35—39.
112. Azanza M. J., Walker R. J. GABA-receptor interactions; models in *Helix aspersa* neurons. — Comp. Biochem. Physiol., 1975, v. 50C, p. 155—161.
113. Bak I. J., Hassler R., Kim J. S., Kataoka K. Amantadine actions on acetylcholine and GABA in striatum and substantia nigra of rat in relation to behavioral changes. — J. Neural. Transm., 1972, v. 33, p. 45—61.
114. Balázs R., Machiyama Y., Patel A. J. Compartmentation and the metabolism of γ -aminobutyrate. — In: Metabolic compartmentation in the brain. (Eds. Balázs R., Cremer J. E.). London, MacMillan Press Ltd., 1972, p. 57—70.
115. Balázs R., Patel A. J., Richter D. Metabolic compartments in the brain: their properties and relation to morphological structures. — In: Metabolic compartmentation in the brain. (Eds. Balázs R., Cremer J. E.). London, MacMillan Press Ltd., 1972, p. 167—184.
116. Balcar V. J., Johnston G. A. R. The structural specificity of the high affinity uptake of L-glutamate and L-aspartate by rat brain slices. — J. Neurochem., 1972, v. 19, p. 2657—2666.
117. Balcar V. J., Johnston G. A. R. High affinity uptake of transmitters: studies on the uptake of L-aspartate, GABA, L-glutamate and glycine in cat spinal cord. — J. Neurochem., 1973, v. 20, p. 529—539.
118. Balcar V. J., Johnston G. A. R. Allylglycine, and inhibitor of the uptake of L-leucine and L-proline in rat brain slices. — Biochem. Pharmacol., 1974, v. 23, p. 821—827.
119. Baldessarini R. J., Karobath M. Biochemical physiology of central synapses. — Ann. Rev. Physiol., 1973, v. 35, p. 273—304.
120. Balzer H., Holtz P., Palm D. Reserpin und γ -Aminobuttersäuregehalt des Gehirns. — Experientia, 1961, Bd 17, S. 38—40.
121. Banna N. R., Naccache A., Jabbur S. J. Picrotoxin-like action of bicuculline. — Eur. J. Pharmacol., 1972, v. 17, p. 301—302.
122. Banna N. R., Jabbur S. J. The action of bemegride on presynaptic inhibition. — Neuropharmacology, 1970, v. 5, p. 553—560.
123. Barker J. L., Crayton J. W., Nicoll R. A. Noradrenaline and acetylcholine responses of supraoptic neurosecretory cells. — J. Physiol., 1971, v. 218, p. 19—32.
124. Battistin L., Grynbaum A., Lajtha A. Distribution and uptake of amino acids in various regions of the cat brain in vitro. — J. Neurochem., 1969, v. 16, p. 1459—1468.
125. Baxter C. F. The nature of γ -aminobutyric acid. — In: Handbook of Neurochemistry. (Ed. A. Lajtha). New York, Plenum Press, 1970, v. 3, p. 289—353.
126. Baxter C. F., Roberts E. Demonstration of thiosemicarbazide induced convulsions in rats with elevated brain levels of γ -aminobutyric acid. — Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1960, v. 104, p. 426—427.
127. Baxter C. F., Tewari S. The in vitro stimulation by γ -aminobutyric acid (GABA) of an early step in the protein synthetic pathway. — 2d Intern. Meet. Intern. Soc. Neurochem. Milan, 1969, p. 84.
128. Baxter C. F., Tewari S. Regulation by amino acids of protein synthesis in a cell free system from immature rat brain; stimulatory effect of γ -aminobutyric acid and glycine. — In: Protein metabolism of the nervous system. New York, Plenum Press, 1970, p. 439—456.

129. *Baxter C. F., Tewari S., Raeburn S.* The possible role of gammaaminobutyric acid in the synthesis of protein. — In: *Advances in biochemical psychopharmacology*. (Eds. M. S. Ebadi, E. Costa), New York, Raven Press, 1972, v. 4, p. 195—216.
130. *Bayomi R. A., Kirwan J. R., Smith W. R. D.* Some effects of dietary vitamin B₆ deficiency and 4-deoxypyridoxine on γ -aminobutyric acid metabolism. — *J. Neurochem.*, 1972, v. 19, p. 569—576.
131. *Beart P. M., Curtis D. R., Johnston G. A. R.* 4-Aminotetrolic acid: a new conformationally-restricted analogue of γ -aminobutyric acid. — *Nature New Biol.*, 1971, v. 234, p. 80—81.
132. *Beart P. M., Johnston G. A. R.* Bicuculline and GABA-metabolising enzymes. — *Brain Res.*, 1972, v. 38, p. 226—227.
133. *Beart P. M., Johnston G. A. R.* GABA uptake in rat brain slices: inhibition by GABA analogues and by various drugs. — *J. Neurochem.*, 1973, v. 20, p. 319—324.
134. *Beart P. M., Johnston G. A. R., Uhr M. L.* Competitive inhibition of GABA uptake in rat brain slices by some GABA analogues of restricted conformation. — *J. Neurochem.*, 1972, v. 19, p. 1855—1861.
135. *Belloni L., Savioli F., Barbieri G.* Sulle proprietà antipertensigene dell'acido gamma-aminobutirrico. Esperienza clinica in ventinove soggetti ipertesi. — *Arch. «E. Maragliano» patol. et Clin.*, 1966, t. 22, p. 119—143.
136. *Benjamin A. M., Quastel J. H.* Locations of amino acids in brain slices from the rat. Tetratoxin-sensitive release of amino acids. — *Biochem. J.*, 1972, v. 128, p. 631—646.
137. *Bennett J. P., Jr., Logan W. J., Snyder S. H.* Amino acid neurotransmitter candidates: sodium-dependent high-affinity uptake by unique synaptosomal fractions. — *Science*, 1972, v. 178, p. 997—999.
138. *Bennett J. P., Jr., Logan W. J., Snyder S. H.* Amino acids as central nervous transmitters: the influence of ions, amino acid analogues, and ontogeny on transport systems for L-glutamic and L-aspartic acids and glycine into central nervous synaptosomes of the rat. — *J. Neurochem.*, 1973, v. 21, p. 1533—1550.
139. *Bennett J. P., Jr., Mulder A. H., Snyder S. H.* Neurochemical correlates of synaptically active amino acids. — *Life Sci.*, 1975, v. 15, p. 1045—1056.
140. *Benoist J. M., Besson J. M., Conseiller C., Le Bars D.* Action of bicuculline on presynaptic inhibition of various origins in the cat's spinal cord. — *Brain Res.*, 1972, v. 43, p. 672—676.
141. *Benuck M., Lajtha A.* Aminotransferase activity in brain. — *Internat. Rev. Neurobiol. Acad. Press*, New York—San-Francisco—London, 1975, v. 1, p. 85—129.
142. *Bergamini L., Riccio A., Bergamasco B.* Un farmaco ad azione antispastica della muscolatura striata. — *Minerva med.*, 1966, v. 57, p. 2723—2729.
143. *Bernardi G., Marciari M. G., Morocutti C., Giacomini P.* The action of GABA on rat caudate neurones recorded intracellularly. — *Brain Res.*, 1975, v. 92, p. 511—515.
144. *Bertelli A., Donati L., Lami V., Prino G., Rossano M. A.* Gamma-amino acid esters and the central nervous system. — *Intern. J. Neuropharmacol.*, 1968, v. 7, p. 149—154.
145. *Bessman S. P., Fishbein W. N.* Gamma-hydroxybutyrate, a normal brain metabolite. — *Nature*, 1963, v. 200, p. 1207—1208.
146. *Bird E. D., Iversen L. L.* Huntington's Chorea. Postmortem measurement of glutamic acid decarboxylase, choline acetyltransferase and dopamine in basal ganglia. — *Brain*, 1974, v. 97, p. 457—472.
147. *Birkmayer W.* (Editor). *Spasticity — a topical survey*. Hans Huber Publishers. Bern.—Stuttgart-Vienna, 1972. 218 p.
148. *Biscoe T. J., Duggan A. W., Lodge D.* Antagonism between bicuculline, strychnine and picrotoxin and depressant amino-acids in the rat nervous system. — *Comp. Gen. Pharmacol.*, 1972, v. 3, p. 423—433.

149. Bisti S., Iosif G., Marchesi G. F., Strata P. Pharmacological properties of inhibitions in the cerebellar cortex. — *Exp. Brain Res.*, 1971, v. 14, p. 24—37.
150. Bisti S., Iosif G., Strata P. Suppression of inhibition in the cerebellar cortex by picrotoxin and bicuculline. — *Brain Res.*, 1971, v. 28, p. 591—593.
151. Blagoeva P., Masi I., Scotti de Carolis A., Longo V. G. Amino acid release from the cerebral cortex of the rabbit, its relationship with the electrocorticogram. — *Physiol. Behav.*, 1972, v. 9, p. 307—313.
152. Bloom F. E. Localization of neurotransmitters by electron microscopy. — In: *Neurotransmitters* (Res. Publ. A. R. N. M. D., USA), 1972, v. 50, p. 25—57.
153. Bloom F. E., Iversen L. L. Localizing ^3H -GABA in nerve terminals of rat cerebral cortex by electron microscopic autoradiography. — *Nature*, 1971, v. 229, p. 628—630.
154. Blei M., Levin E. Behavior experiments in rats. Pharmacological action of gamma-aminobutyric acid + vitamin B₆. — *Life Sci.*, 1964, v. 3, p. 659—665.
155. Blumenfeld M., Santay R. G., Harmel M. H. Sodium gamma-hydroxybutyric acid: A new anesthetic adjuvant. — *Anesth. Analg. Current Res.*, 1962, v. 41, p. 721—726.
156. Bogoch S. Glycoproteins and intercell recognition. Tay-Sachs disease and intraneuronal recognition. — In: *Sphingolipids, Sphingolipidoses and Allied Disorders*. (Eds. B. W. Volk, S. M. Aronson). Plenum Press, New York, Adv. Exp. Med. Biol., 1972, v. 19, p. 127—150.
157. Bonavita V., Monaco P., Scardi V., Scotto P. Behavioral, electrophysiological and neurochemical changes after L-cycloserine. — *Arch. Intern. Pharmacodyn. Ther.*, 1964, v. 148, p. 454—458.
158. Bond P. A. The uptake of γ -[^3H] aminobutyric acid by slices from various regions of rat brain and the effect of lithium. — *J. Neurochem.*, 1973, v. 20, p. 511—517.
159. Bonta I. L. Pharmacology of GABA-like compounds in relation to the brain dopaminergic system. — *Ind. J. Pharmacol.*, 1973, v. 5 (3), p. 1—25.
160. Bonta I. L., De Vos C. J., Grijsen H., Hillen F. C., Noach E. L., Sim A. W. 1-Hydroxy-3-amino-pyrrolidone-2(HA-966), a new GABA-like compound, with potential use in extrapyramidal diseases. — *Br. J. Pharmacol.*, 1971, v. 43, p. 514—535.
161. Borromei A., Nucci H. La terapia con acido γ -aminobutirrico (gammalon) delle alterazioni psichiche e della coscienza in neurochirurgia. — *Minnerva med.*, 1962, v. 53, p. 316—320.
162. Bowerly N. G., Brown D. A. γ -Aminobutyric acid uptake by sympathetic ganglia. — *Nature New Biol.*, 1972, v. 238, p. 89—91.
163. Bowerly N. G., Brown D. A., Collins J. F. Tetramethylenedisulphotetramine: an inhibitor of γ -aminobutyric acid induced depolarization of the isolated superior cervical ganglion of the rat. — *Br. J. Pharmacol.*, 1975, v. 53, p. 422—424.
164. Bradford H. F. Metabolic response of synaptosomes to electrical stimulation: release of amino acids. — *Brain Res.*, 1970, v. 19, p. 239—247.
165. Bradford H. F., Bennet G. W., Thomas A. J. Depolarizing stimuli and the release of physiologically active amino acids from the suspensions of mammalian synaptosomes. — *J. Neurochem.*, 1973, v. 21, p. 495—505.
166. Brody J. S., De Feudis P. A., De Feudis F. V. Effects of microinjections of L-glutamate into the hypothalamus on attack and flight behaviour in cats. — *Nature*, 1969, v. 224, p. 1330.
167. Brogden R. N., Speight T. M., Avery G. S. Baclofen: a preliminary report of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in spasticity. — *Drugs*, 1974, v. 8, p. 1—14.
168. Broglio S., Colombo R. S., Barberis F. L'acido di-N-propilacetico nella sindrome epilettica. — *Clin. ter.*, 1972, v. 63, p. 165—168.

169. Brookes N., Werman R. Use of conductance measurements in the study of drug-receptor interactions. — Israel J. Medical Sci., 1970, v. 6, p. 322.
170. Bruggencate G. ten, Engberg I. Effects of GABA and related amino acids on neurones in Deiters' nucleus. — Brain Res., 1969, v. 14, p. 533—536.
171. Bruggencate G. ten, Engberg I. The effect of strychnine on inhibition in Deiters' nucleus induced by GABA and glycine. — Brain Res., 1969, v. 14, p. 536—539.
172. Bruggencate G. ten, Engberg I. Iontophoretic studies in Deiters' nucleus of the inhibitory actions of GABA and related amino acids and the interactions of strychnine and picrotoxin. — Brain Res., 1971, v. 25, p. 431—448.
173. Bruggencate G. ten, Sonnhof U. Effects of glycine and GABA and blocking actions of strychnine and picrotoxin in the hypoglossus nucleus. — Arch. Ges. Physiol., 1972, Bd 334, S. 240—252.
174. Burke D., Andrews C. J., Knowles L. The action of a GABA derivative in human spasticity. — J. Neurol. Sci., 1971, v. 14, p. 199—208.
175. Burry R. W., Lasher R. S. Uptake of GABA in dispersed cell cultures of postnatal rat cerebellum: an electron microscope autoradiographic study. — Brain Res., 1975, v. 88, p. 502—507.
176. Buryakova A. V., Sytinsky I. A. Einfluß der hormonellen Therapie auf den Aminosäuregehalt des Liquor cerebrospinalis bei akuten Neuroinfektionen von Kindern. — In: Neue Forschungsergebnisse des Hirnstoffwechsels und der Entmarkungsenzephalomyelitis. Wissenschaftliche Beiträge der Martin-Luther-Universität, Halle (Saale), 1974, S. 116—120.
177. Buryakova A. V., Sytinsky I. A. Amino acid composition of cerebrospinal fluid in acute neuroinfections in children. — Arch. Neurol., 1975, v. 33, p. 28—31.
178. Buscaino G. A., Ferrari E. Prime esperienze cliniche e elettroencefalografiche sulla efficacia antiepilettica del GABOB e dell'elipten. — Acta neurol., 1961, v. 16, p. 748—772.
179. Bustos G., Kuhar M. J., Roth R. H. Effect of gamma-hydroxybutyrate and gamma-butyrolactone in dopamine synthesis and uptake by rat striatum. — Biochem. Pharmacol., 1972, v. 21, p. 2649—2652.
180. Bustos G., Roth R. H. Effect of γ -hydroxybutyrate on the release of monoamines from the rat striatum. — Br. J. Pharmacol., 1972, v. 44, p. 817—820.
181. Buu N. T., Van Gelder N. M. Differences in biochemical properties of γ -aminobutyric acid aminotransferase from synaptosome-enriched and cytoplasmic mitochondria-enriched subcellular fractions of mouse brain. — Can. J. Physiol. Pharmacol., 1974, v. 52, p. 674—680.
182. Cailar J. du, Herail J. Le 4-hydroxybutyrate de sodium en chirurgie cardiovasculaire. — Agressologie, 1962, v. 3, p. 209—216.
183. Campbell I. T., Sparrow C. H., Duthie A. M. Ophthalmic anaesthesia under gamma-hydroxybutyrate and local analgesia. A method for developing countries. — Anaesthesia, 1972, t. 27, 319—326.
184. Caraceni T., Tamburrino V. L'azione del lysoneuro in neuropsichiatria. — Minerva med., 1972, v. 63, p. 167—170.
185. Cendrowski W. Pochodna GABA (lioresal w leczenia spastyczności u chorych ze stwardnieniem rozsianym). — Neurol. neurochir. pol., 1973, v. 7, p. 413—418.
186. Chalmers A., McGeer E. G., Wickson V., McGeer P. L. Distribution of glutamic acid decarboxylase in the brains of various mammalian species. — Comp. Gen. Pharmacol., 1970, v. 1, p. 385—390.
187. Chanelet J., Lonchampt P. Effets de micro-injections d'acide gamma-aminobutyrique dans la moelle épinière du chat spinal. — J. Physiol. (France), 1972, t. 65, p. 216A—217A.
188. Chen C. H., Flory W., Koeppe R. E. Variation of neurotoxicity of L- and D-2,4-diaminobutyric acid with route of administration. — Toxicol. Appl. Pharmacol., 1972, v. 23, p. 334—338.

189. Chen K. K., Chen A. L. The pharmacological action of dendrobine. The alkaloid of Chin Shih-hu. — J. Pharmacol. Exp. Ther., 1935, v. 55, p. 319—325.
190. Cheng C.-S. CO₂ fixation in the nervous tissue. — Intern. Rev. Neurobiol., 1971, v. 14, p. 125—157.
191. Chou T. Q. The alkaloids of gelsemium. I. Gelsemine and gelsemicine. — Chin. J. Physiol., 1931, v. 5, p. 131—139.
192. Christensen H. N., Riggs T. R., Fischer H., Palatine I. M. Intense concentration of α,γ -diaminobutyric acid by cells. — J. Biol. Chem., 1952, v. 198, p. 17—22.
193. Ciesielski L., Maitre M., Simler S., Randrianarisoa H. Mécanisme d'action d'un anti-convulsivant le n-dipropylacétate de sodium. — J. Physiol. (France), 1972, t. 65, p. 109A.
194. Clarke G., Hill R. G. Effects of a focal penicillin lesion on responses of rabbit cortical neurones to putative neurotransmitters. — Br. J. Pharmacol., 1972, v. 44, p. 435—441.
195. Collins G. G. S. GABA-2-oxoglutarate transaminase, glutamate decarboxylase and the half-life of GABA in different areas of rat brain. — Biochem. Pharmacol., 1972, v. 21, p. 2849—2858.
196. Collins G. G. S. Effect of aminooxyacetic acid, thiosemicarbazide and haloperidol on the metabolism and half-lives of glutamate and GABA in rat brain. — Biochem. Pharmacol., 1973, v. 22, p. 101—111.
197. Collins J. F., Hill R. G. (+)- and (—)-bicuculline methochloride as optical isomers of a GABA antagonist. — Nature, 1974, v. 249, p. 845—847.
198. Conroy H., Chakrabarti J. K. NMR spectra of gelsemine derivatives. The structure and biogenesis of alkaloid gelsemine. — Tetrahedron Lett., 1959, v. 4, p. 6—13.
199. Crawford J. M., Curtis D. R. The excitation and depression of mammalian cortical neurones by amino acids. — Br. J. Pharmacol., 1964, v. 23, p. 313—329.
200. Cronin J. R., Moore C. B. Amino acid analyses of the Murchison, Murray, and Allende carbonaceous chondrites. — Science, 1972, v. 172, p. 1327—1329.
201. Crossman A. R., Walker R. J., Woodruff G. N. Picrotoxin antagonism of γ -aminobutyric acid inhibitory responses and synaptic inhibition in the rat substantia nigra. — Br. J. Pharmacol., 1973, v. 49, p. 696—698.
202. Crossman A. R., Walker R. J., Woodruff G. N. Problems associated with iontophoretic studies in the caudate nucleus and substantia nigra. — Neuropharmacology, 1974, v. 13, p. 547—552.
203. Crossman A. R., Walker R. J., Woodruff G. N. Pharmacological studies on single neurones in the substantia nigra of the rat. — Proc. Br. Pharmacol. Soc., 1974, 28th—29th March, 138P.
204. Crowshaw K., Jessup S. J., Rawwell P. W. Thin layer chromatography of l-dimethylaminonaphthalene-5-sulphonyl derivative of amino acids present in superfusates of cat cerebral cortex. — Biochem. J., 1967, v. 103, p. 79—85.
205. Csillik B. Synaptochemistry outlines and scope [of a discipline. — J. Neural. Transm., 1974, Suppl. XI, p. 13—42.
206. Csillik B., Gerebtzoff A. M., Kiss J., Knyihar E. Zur Histochemie der limbischen Hemmung. Zytochemische und autoradiographische Untersuchungen über die Lokalisation der Enzyme des Gamma-amino-Buttersäure-Stoffwechsels im Hippocampus der Ratte. — Histochemie, 1971, Bd 28, S. 38—54.
207. Csillik B., Knyihar E. Distribution of ¹⁴C-thiosemicarbazide in the rat brain an attempt to localize sites of γ -aminobutyric acid production. — Nature, 1970, v. 225, p. 562—563.
208. Cuatrecasas P. Gangliosides and membrane receptors for cholera toxin. — Biochemistry, 1973, v. 12, p. 3558—3566.

209. Cubesi Q. L'anestesia generale con 4-idrossibutirrato di sodio (gamma-OH) e pentothal sodium nel travaglio di parto. — *Minerva ginecol.*, 1967, v. 19, p. 34—40.
210. Curtis D. R., Davies J., Game C. J. A., Johnston G. A. R., McCulloch R. M. Central actions of shikimin and tutin. — *Brain Res.*, 1973, v. 63, p. 419—423.
211. Curtis D. R., Duggan A. W., Felix D. GABA and inhibition of Deiter's neurones. — *Brain Res.*, 1970, v. 23, p. 117—120.
212. Curtis D. R., Duggan A. W., Felix D., Johnston G. A. R. GABA, bicuculline and central inhibition. — *Nature*, 1970, v. 226, p. 1222—1224.
213. Curtis D. R., Duggan A. W., Felix D., Johnston G. A. R. Bicuculline and central GABA receptors. — *Nature*, 1970, v. 228, p. 676—677.
214. Curtis D. R., Duggan A. W., Felix D., Johnston G. A. R. Bicuculline, an antagonist of GABA and synaptic inhibition in the spinal cord of the cat. — *Brain Res.*, 1971, v. 32, p. 69—96.
215. Curtis D. R., Duggan A. W., Felix D., Johnston G. A. R., McLennan H. Antagonism between bicuculline and GABA in the cat brain. — *Brain Res.*, 1971, v. 33, p. 57—73.
216. Curtis D. R., Duggan A. W., Johnston G. A. R. The inactivation of extracellularly administered amino acids in the feline spinal cord. — *Exp. Brain Res.*, 1970, v. 10, p. 447—462.
217. Curtis D. R., Duggan A. W., Johnston G. A. R. The specificity of strychnine as a glycine antagonist in the mammalian spinal cord. — *Exp. Brain Res.*, 1971, v. 12, p. 547—565.
218. Curtis D. R., Felix D. GABA and prolonged spinal inhibition. — *Nature New Biol.*, 1971, v. 231, p. 187—188.
219. Curtis D. R., Felix D. The effect of bicuculline upon synaptic inhibition in the cerebral and cerebellar cortices of the cat. — *Brain Res.*, 1971, v. 34, p. 301—321.
220. Curtis D. R., Felix D., McLennan H. GABA and hippocampal inhibition. — *Br. J. Pharm.*, 1970, v. 40, p. 881—883.
221. Curtis D. R., Game C. J. A., Johnston G. A. R., McCulloch R. M., MacLachlan R. M. Convulsive action of penicillin. — *Brain Res.*, 1972, v. 43, p. 242—245.
222. Curtis D. R., Game C. J. A., McCulloch R. M. Antagonism of inhibitory amino acid action by tubocurarine. — *Br. J. Pharmacol.*, 1974, v. 52, p. 101—103.
223. Curtis D. R., Hösli L., Johnston G. A. R. A pharmacological study of the depression of spinal neurons by glycine and related amino acids. — *Exp. Brain Res.*, 1968, v. 6, p. 1—18.
224. Curtis D. R., Johnston G. A. R., Game C. J. A., McCulloch R. A. Central action of bicuculline. — *J. Neurochem.*, 1974, v. 23, p. 605—606.
225. Curtis D. R., Tebecis A. K. Bicuculline and thalamic inhibition. — *Exp. Brain Res.*, 1972, v. 16, p. 210—218.
226. Curtis D. R., Johnston G. A. R. Amino acid transmitters in the mammalian central nervous system. — *Rev. Physiology*, v. 69, p. 98—188. Springer-Verlag, Berlin—Heidelberg—New York, 1974.
227. Cutler R. W. P., Dudzinski D. S. Effect of pentobarbital on uptake and release of [^3H] GABA and [^{14}C] glutamate by brain slices. — *Brain Res.*, 1974, v. 67, p. 546—548.
228. Cutler R. W. P., Hammerstad J. P., Cornick L. R., Murray J. E. Efflux of amino acid neurotransmitters from rat spinal cord slices. I. Factors influencing the spontaneous efflux of [^{14}C] glycine and [^3H]-GABA. — *Brain Res.*, 1971, v. 35, p. 337—355.
229. Cznic D. M., Hammerstad J. P., Cutler R. W. P. Accelerated efflux of [^{14}C] and [^3H] amino acid superfused slices of rat brain. — *J. Neurochem.*, 1973, v. 20, p. 203—209.
230. Dann O. T., Carter C. E. Cycloserine inhibition of gamma-aminobutyric-alpha-keto-glutaric transaminase. — *Biochem. Pharmacol.*, 1964, v. 13, p. 677—684.

231. *Danon-Boileau H., Lavitry S., Lab P., Levy E., Ruffiot S., Laborit H.* Utilisation en psychiatrie du gamma-OH. — *Presse Med.*, 1962, v. 70, p. 2205.
232. *D'Atri G., Galimberti E.* Influenza del lysoneuro sul comportamento spontaneo dell'animale da esperimento. — *Minerva med.*, 1972, v. 63, p. 55—70.
233. *D'Atri G., Gomasasca P.* Attività miorilassante del lysoneuro sulle musculature scheletrica e liscia. — *Minerva med.*, 1972, v. 63, p. 112—122.
234. *Davies J., Johnston G. A. R.* The uptake of GABA into rat spinal roots. — *J. Neurochem.*, 1974, v. 22, p. 931—935.
235. *Davies J., Watkins J. C.* Microelectrophoretic studies on the depressant action of HA-966 on chemically and synaptically excited neurones in the cat cerebral cortex and cuneate nucleus. — *Brain Res.*, 1973, v. 59, p. 311—322.
236. *Davidoff R. A.* Penicillin and inhibition in the cat spinal cord. — *Brain Res.*, 1972, v. 45, p. 638—642.
237. *Davidson N., Reisine H.* Presynaptic inhibition in cuneate blocked by GABA antagonists. — *Nature New Biol.*, 1971, v. 234, p. 223—224.
238. *Davidson N., Southwick C. A. P.* Amino acids and presynaptic inhibition in the rat cuneate nucleus. — *J. Physiol.*, 1971, v. 219, p. 689—708.
239. *Davril M., Biserte G., Boulanger P.* Action d'inhibiteurs du métabolisme de l'acide γ -aminobutyrique sur formation d'acide homopantothenique dans les tissus du rat in vitro. — *C. R. Acad. Sci.*, 1970, v. 270, p. 2460—2461.
240. *Davril M., Biserte G., Boulanger P.* Formation d'une combinaison de l'acide γ -amino-butyrique de type «homopantothenate» chez le rat. — *Biochimie*, 1971, v. 53, p. 419—429.
241. *De Belloroche J. S., Bradford H. F.* Metabolism of beds of mammalian cortical synaptosomes: response to depolarizing influences. — *J. Neurochem.*, 1972, v. 79, p. 585—602.
242. *De Feudis F. V.* Effects of intra-peritoneal injections of lithium chloride on the entry of radioactive carbon atoms of glucose and amino acids into mouse brain and other tissues. — *Arch. Intern. Pharmacodyn. Ther.*, 1971, v. 193, p. 322—329.
243. *De Feudis F. V.* Specificity of the effect of lithium injections on the entry of carbon atoms of glucose into mouse brain in vivo. — *Arch. Intern. Pharmacodyn. Ther.*, 1972, v. 197, p. 141—146.
244. *De Feudis F. V.* Binding of ^3H -acetylcholine and ^{14}C - γ -aminobutyric acid to subcellular fractions of the brains of differentially-housed mice. — *Neuropharmacology*, 1972, v. 11, p. 879—888.
245. *De Feudis F. V.* The development of Na^+ -dependent binding of γ -aminobutyric acid to particles of rat brain. — *Developmental Psychobiol.*, 1973, v. 6, p. 271—278.
246. *De Feudis F. V.* Binding of γ -aminobutyric acid and other amino acids by particulate fractions of developing rat brain. — *Experientia*, 1973, v. 29, p. 47—49.
247. *De Feudis F. V.* Binding of ^3H - γ -aminobutyric acid and ^{14}C glycine to synaptosomal-mitochondrial fractions of rat cerebral cortex and spinal cord. — *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 1973, v. 51, p. 873—878.
248. *De Feudis F. V.* Preferential «binding» of γ -aminobutyric acid and glycine to synaptosome-enriched fractions of rat cerebral cortex and spinal cord. — *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 1974, v. 52, p. 138—147.
249. *De Feudis F. V.* Studies on the collectability of ^3H - γ -aminobutyric acid from rat cerebral cortex; effects of lithium. — *Experientia*, 1974, v. 30, p. 525—526.
250. *De Feudis F. V., Black W. C.* A comparison of the binding of ^{14}C - γ -aminobutyric acid and ^3H -acetylcholine to particulate fractions of 4 regions of rat brain in the presence of 40 mM NaCl. — *Brain Res.*, 1973, v. 49, p. 218—222.

251. *De Feudis F. V.* collectability of γ -aminobutyric acid in monkeys. — *Brain Res.*, 1973, v. 49, p. 218—222.
252. *De Feudis F. V.* γ -aminobutyric acid and its metabolites. — *Brain Res.*, 1973, v. 49, p. 218—222.
253. *De Feudis F. V.* of gamma-aminobutyric acid in the rat. — *Brain Res.*, 1973, v. 49, p. 218—222.
254. *De Groat W. C.* γ -aminobutyric acid on the rat. — *Brain Res.*, 1970, v. 172, p. 1—10.
255. *De Groat W. C.* γ -aminobutyric acid by picrotoxin. — *Brain Res.*, 1970, v. 172, p. 1—10.
256. *De Groat W. C.* γ -aminobutyric acid on the rat. — *Brain Res.*, 1970, v. 172, p. 1—10.
257. *De Groat W. C.* γ -aminobutyric acid in the rat. — *Brain Res.*, 1970, v. 172, p. 1—10.
258. *Delgado J. M. R.* γ -aminobutyric acid into the rat. — *Brain Res.*, 1971, v. 5, part 1, p. 1—10.
259. *Delmar A., Migué* γ -aminobutyric acid de la espasticidad. — *Brain Res.*, 1971, v. 5, part 1, p. 1—10.
260. *De Maio D.* Moderation delle recenti acquisizioni della neurochimica. — *Clin. Neuroch.*, 1961, v. 16, p. 36—40.
261. *De Maio D., Madde* γ -aminobutyric acid (GABA) e gamma-aminobutyric acid. — *Clin. Neuroch.*, 1961, v. 16, p. 36—40.
262. *De Robertis E., De Pl* γ -aminobutyric acid in the rat. — *Clin. Neuroch.*, 1961, v. 16, p. 36—40.
263. *Di Genio R., Colosimo* γ -aminobutyric acid in the rat. — *Clin. Neuroch.*, 1961, v. 16, p. 36—40.
264. *Dominiani S. J., Proch* γ -aminobutyric acid in the rat. — *Clin. Neuroch.*, 1961, v. 16, p. 36—40.
265. *Dominiani S. J., Proch* γ -aminobutyric acid in the rat. — *Clin. Neuroch.*, 1961, v. 16, p. 36—40.
266. *Dost F. N., Reed D. J.* γ -aminobutyric acid in the rat. — *Clin. Neuroch.*, 1961, v. 16, p. 36—40.
267. *Breijuss J. J., Kelly J.* γ -aminobutyric acid in the rat. — *Clin. Neuroch.*, 1961, v. 16, p. 36—40.
268. *Breijuss J. J., Kelly J.* γ -aminobutyric acid in the rat. — *Clin. Neuroch.*, 1961, v. 16, p. 36—40.
269. *Breijuss J. J., Kelly J.* γ -aminobutyric acid in the rat. — *Clin. Neuroch.*, 1961, v. 16, p. 36—40.
270. *Breijuss J. J., Kelly J.* γ -aminobutyric acid in the rat. — *Clin. Neuroch.*, 1961, v. 16, p. 36—40.

251. *De Feudis F. V., Delgado J. M. R., Roth R. H.* Content, synthesis and collectability of amino acids in various structures of the brains of rhesus monkeys. — *Brain Res.*, 1970, v. 18, p. 15—23.
252. *De Feudis F. V., Delgado J. M. R., Roth R. H.* Content and release of amino acids and catecholamines in monkey brain. — *Nature*, 1969, v. 223, p. 74—75.
253. *De Feudis F. V., Schiff N.* Comparison of binding affinities and capacities of gamma-aminobutyric acid and glycine in synaptosome-enriched fractions of rat cerebral cortex and spinal cord. — *Exp. Neurol.*, 1975, v. 48, p. 325—335.
254. *De Groat W. C.* The actions of γ -aminobutyric acid and related amino acids on mammalian autonomic ganglia. — *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1970, v. 172, p. 384—396.
255. *De Groat W. C.* GABA-depolarization of a sensory ganglion: antagonism by picrotoxin and bicuculline. — *Brain Res.*, 1972, v. 38, p. 429—432.
256. *De Groat W. C., Lalley P. M., Block M.* The effects of bicuculline and GABA on the superior cervical ganglion of the cat. — *Brain Res.*, 1971, v. 25, p. 665—668.
257. *De Groat W. C., Lalley P. M., Saum W. R.* Depolarization of dorsal root ganglia in the cat by GABA and related amino acids: antagonism by picrotoxin and bicuculline. — *Brain Res.*, 1972, v. 44, p. 273—277.
258. *Delgado J. M. R., De Feudis F. V., Bellido I.* Injections of GABA and glutamate into the amygdalae of awake monkeys. — *Com. Behav. Biol.*, 1971, v. 5, part A, p. 347—357.
259. *Delmar A., Miguel M. A., Guzman J. M., Gonzalez V. A.* Tratamiento de la espasticidad por neurolisis periférica y central en combinacion con un derivado del GABA. — *Prensa med. argent.*, 1973, v. 60, p. 200—213.
260. *De Maio D.* Moderni orientamenti nella terapia dell'epilessia alla luce delle recenti acquisizioni sul metabolismo cerebrale degli acidi gamma-amino-butyrrico (GABA) e gamma-amino-beta-idrossibutyrrico (GABOB). — *Clin. Ther.*, 1962, v. 23, p. 832—851.
261. *De Maio D., Maddeddu A., Faggioli L.* Gli acidi gamma-aminobutyrrico (GABA) e gamma-amino-beta-idrossibutyrrico (GABOB) nella prospettiva di una terapia biologica anticomiziale. — *Acta neurol. (Napoli)*, 1961, v. 16, p. 366—406.
262. *De Robertis E., De Plazas S. F.* Isolation of hydrophobic proteins binding neurotransmitter amino acids: γ -aminobutyric acid receptor of the shrimp muscle. — *J. Neurochem.*, 1974, v. 23, p. 1121—1125.
263. *Di Genio R., Colosimo A.* Esperienze cliniche su un nuovo farmaco ad azione antiepilettica: il di-N-propilacetato di sodio. — *Clin. ter.*, 1972, t. 63, r. 169—174.
264. *Dominianni S. J., Proch R. P., Young R. L.* Central nervous system active butyrophenones. I. Unsaturated analogs of γ -aminobutyrophenons. — *J. Med. Chem.*, 1972, v. 14, p. 1008—1009.
265. *Dominianni S. J., Proch R. P., Young R. L., Stimart P. J.* Central nervous system active butyrophenones. 2. Methylbranched γ -aminobutyrophenones. — *J. Med. Chem.*, 1971, v. 14, p. 1009—1011.
266. *Dost F. N., Reed D. J., Wang C. H.* Effects of various hydrazines upon the metabolism of gamma-aminobutyric acid (GABA)-l- 14 C by rats. — *Biochem. Pharmacol.*, 1971, v. 20, p. 1702—1707.
267. *Dreifuss J. J., Kelly J. S.* The activity of identified supraoptic neurones and their response to acetylcholine applied by iontophoresis. — *J. Physiol.*, 1972, v. 220, p. 105—118.
268. *Dreifuss J. J., Kelly J. S., Krnjević K.* Cortical inhibition and γ -aminobutyric acid. — *Exp. Brain Res.*, 1969, v. 9, p. 137—154.
269. *Duggan A. W., McLennan H.* Bicuculline and inhibition in the thalamus. — *Brain Res.*, 1971, v. 25, p. 188—191.
270. *Dudel J., Kuffler S. W.* The quantal nature of transmission and spontaneous miniature potentials at the crayfish neuromuscular junction. — *J. Physiol.*, 1961, v. 155, p. 514—529.

271. Dudel J., Kuffler S. W. Presynaptic inhibition at the crayfish neuromuscular junction. — *J. Physiol.*, 1961, v. 155, p. 543—562.
272. Eccles J. C. Presynaptic inhibition in the spinal cord. — In: *Progress in Brain Res.* V. 12. (Eds. J. C. Eccles, J. P. Shadé). Amsterdam, 1964, p. 65—91.
273. Eccles J. C., Eccles R. M., Magni F. Central inhibitory action attributable to presynaptic depolarization produced by muscle afferent volleys. — *J. Physiol.*, 1961, v. 159, p. 147—166.
274. Eccles J. C., Ito M., Szentá-Gothai J. The Cerebellum as a Neuronal Machine. New York, 1967.
275. Edwardson J. A., Bennett G. W., Bradford H. F. Release of amino acids and neurosecretory substances after stimulation of nerve-endings (synaptosomes) isolated from the hypothalamus. — *Nature*, 1972, v. 240, p. 554—556.
276. Elliott K. A. C. Binding and metabolism of gamma-aminobutyric acid and other physiologically active amino acids in the brain. In: *Biogenic amines as physiological regulators*. (Ed. Blum J. J.). Prentice-Hall, Inc., Englewood Cliffs, New Jersey, 1970, p. 253—273.
277. Elliott K. A. C., Van Gelder N. M. Occlusion and metabolism of γ -aminobutyric acid by brain tissue. — *J. Neurochem.*, 1958, v. 3, p. 28—40.
278. Engberg I., Thaller A. On the interaction of picrotoxin with GABA and glycine in the spinal cord. — *Brain Res.*, 1970, v. 19, p. 151—154.
279. Enna S. J., Kuhar M. J., Snyder S. H. Regional distribution of postsynaptic receptor binding for gamma-aminobutyric acid (GABA) in monkey brain. — *Brain Res.*, 1975, v. 93, p. 168—174.
280. Escobar L. O. Synaptic transmitters and receptors. — *Acta medica Philippina*, 1973, v. 9, Ser. 2, N 2, p. 81—87.
281. Fahn S., Côté L. J. Regional distribution of γ -aminobutyric acid (GABA) in brain of the Rhesus monkey. — *J. Neurochem.*, 1968, v. 15, p. 209—213.
282. Fastier F. N. Tutu poisoning. — In: *Research in Physiology*. (Eds. Kao F. F., Koirumi K. and Vassalle M.). Aulo Gaggi, Bologna, 1971, p. 653—659.
283. Fehr H. U., Bein H. J. Sites of action of a new muscle relaxant (Baclofen, Lioresal (R) CIBA 34 647—BA). — *J. Intern. Med. Res.*, 1973, v. 1, p. 36—47.
284. Felix D., McLennan H. The effect of bicuculline on the inhibition of mitral cells of the olfactory bulb. — *Brain Res.*, 1971, v. 25, p. 661—664.
285. Feltz A. Competitive interaction of β -guanidino propionic acid and γ -aminobutyric acid on the muscle fibre of the crayfish. — *J. Physiol.*, 1971, v. 216, p. 391—401.
286. Feltz P., Rasminsky M. A model for the mode of action of GABA on primary afferent terminals: depolarizing effects of applied iontophoretically to neurones of mammalian dorsal root ganglia. — *Neuropharmacology*, 1974, v. 13, p. 553—563.
287. Feltz P. γ -Aminobutyric acid and a caudato-nigral inhibition. — *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 1971, v. 49, p. 1113—1115.
288. Fisher S. K., Davies W. E. Some properties of guinea pig brain glutamate decarboxylase and its inhibition by the convulsant allylglycine (2-amino-4-pentenoic acid). — *J. Neurochem.*, 1974, v. 23, p. 427—433.
289. Fiszer de Plazas S., De Robertis E. Isolation of hydrophobic proteins binding amino acids: γ -aminobutyric acid binding in the rat cerebral cortex. — *J. Neurochem.*, 1975, v. 25, p. 547—552.
290. Fitchett F., Malcolm J. Tutin. — *Quart. J. Exp. Physiol.*, 1909, v. 2, p. 335—362.
291. Flood M. K., Lewie A. A. G. (Editors) Baclofen. — *Postgrad. Med. J.*, 1972, v. 48, Suppl. 5.
292. Florey E. Gamma-aminobutyric acid, glutamic acid, and related compounds. — In: *Comparative Pharmacology*. I. E. P. T. Section 85.

(Ed. M. S. Y. p. 255—591)

293. Florey E., Mollan J. P. In: *Progress in Brain Res.* V. 12. (Eds. J. C. Eccles, J. P. Shadé). Amsterdam, 1964, p. 65—91.

294. Floris V., Moles G. In: *Progress in Brain Res.* V. 12. (Eds. J. C. Eccles, J. P. Shadé). Amsterdam, 1964, p. 65—91.

295. Fonnum F. In: *Progress in Brain Res.* V. 12. (Eds. J. C. Eccles, J. P. Shadé). Amsterdam, 1964, p. 65—91.

296. Fonnum F. In: *Progress in Brain Res.* V. 12. (Eds. J. C. Eccles, J. P. Shadé). Amsterdam, 1964, p. 65—91.

297. Fonnum F. In: *Progress in Brain Res.* V. 12. (Eds. J. C. Eccles, J. P. Shadé). Amsterdam, 1964, p. 65—91.

298. Fonnum F. In: *Progress in Brain Res.* V. 12. (Eds. J. C. Eccles, J. P. Shadé). Amsterdam, 1964, p. 65—91.

299. Fonnum F. In: *Progress in Brain Res.* V. 12. (Eds. J. C. Eccles, J. P. Shadé). Amsterdam, 1964, p. 65—91.

300. Frank K., Fourtes J. In: *Progress in Brain Res.* V. 12. (Eds. J. C. Eccles, J. P. Shadé). Amsterdam, 1964, p. 65—91.

301. Galindo A. In: *Progress in Brain Res.* V. 12. (Eds. J. C. Eccles, J. P. Shadé). Amsterdam, 1964, p. 65—91.

302. Galzigna L., Rizzolatti G. In: *Progress in Brain Res.* V. 12. (Eds. J. C. Eccles, J. P. Shadé). Amsterdam, 1964, p. 65—91.

303. Galzigna L., Maurel P. In: *Progress in Brain Res.* V. 12. (Eds. J. C. Eccles, J. P. Shadé). Amsterdam, 1964, p. 65—91.

304. Gardner C. R., Gartsman R. In: *Progress in Brain Res.* V. 12. (Eds. J. C. Eccles, J. P. Shadé). Amsterdam, 1964, p. 65—91.

305. Garfinkel D. In: *Progress in Brain Res.* V. 12. (Eds. J. C. Eccles, J. P. Shadé). Amsterdam, 1964, p. 65—91.

306. Gauchy C. M., Iversen P. D. In: *Progress in Brain Res.* V. 12. (Eds. J. C. Eccles, J. P. Shadé). Amsterdam, 1964, p. 65—91.

307. Gessa G. L., Crabai F. In: *Progress in Brain Res.* V. 12. (Eds. J. C. Eccles, J. P. Shadé). Amsterdam, 1964, p. 65—91.

308. Gessa G. L., Vargiu L. In: *Progress in Brain Res.* V. 12. (Eds. J. C. Eccles, J. P. Shadé). Amsterdam, 1964, p. 65—91.

309. Gilardi R. D. In: *Progress in Brain Res.* V. 12. (Eds. J. C. Eccles, J. P. Shadé). Amsterdam, 1964, p. 65—91.

310. Gurgea C. In: *Progress in Brain Res.* V. 12. (Eds. J. C. Eccles, J. P. Shadé). Amsterdam, 1964, p. 65—91.

311. Gurgea C. E., Moeyersock R. In: *Progress in Brain Res.* V. 12. (Eds. J. C. Eccles, J. P. Shadé). Amsterdam, 1964, p. 65—91.

312. Gurgea C. E., Torvik A. In: *Progress in Brain Res.* V. 12. (Eds. J. C. Eccles, J. P. Shadé). Amsterdam, 1964, p. 65—91.

313. Gurgea C. E., Krnjević K. In: *Progress in Brain Res.* V. 12. (Eds. J. C. Eccles, J. P. Shadé). Amsterdam, 1964, p. 65—91.

314. Gurgea C. E., Heiner U. In: *Progress in Brain Res.* V. 12. (Eds. J. C. Eccles, J. P. Shadé). Amsterdam, 1964, p. 65—91.

315. Gurgea C. E. In: *Progress in Brain Res.* V. 12. (Eds. J. C. Eccles, J. P. Shadé). Amsterdam, 1964, p. 65—91.

- (Ed. M. S. Michelson). Plenum Press, Oxford—New York, 1973, v. 2, p. 255—591.
293. *Florey E., McLennan H.* The release of an inhibitory substance from mammalian brain, and its effect on peripheral synaptic transmission. — *J. Physiol.*, 1955, v. 129, p. 384—392.
 294. *Floris V., Morocutti C., Gaggino G., Napoleone-Capra A.* L'azione degli acidi γ -amino-butirrico e γ -amino- β -idrossi-butirrico sul tracciato elettroencefalografico dei soggetti normali e sul grafoelementi epilettici. — *Boll. Soc. ital. biol. sperim.*, 1962, v. 38, p. 538—541.
 295. *Fonnum F.* The distribution of glutamate decarboxylase and aspartate transaminase in subcellular fractions of rat and guinea-pig brain. — *Biochem. J.*, 1968, v. 106, p. 401—412.
 296. *Fonnum F.* Localization of cholinergic and γ -aminobutyric acid containing pathways in brain. — In: *Metabolic compartmentation in the brain.* (Eds. J. Cremer and R. Balázs). London, 1972, p. 243—255.
 297. *Fonnum F., Grofová I., Rinvik E., Storm-Mathisen J., Walberg F.* Origin and distribution of glutamate decarboxylase in substantia nigra of the cat. — *Brain Res.*, 1974, v. 71, p. 77—92.
 298. *Fonnum F., Storm-Mathisen J., Walberg F.* Glutamate decarboxylase in inhibitory neurons. A study of the enzyme in Purkinje cell axons and boutons in the cat. — *Brain Res.*, 1970, v. 20, p. 259—275.
 299. *Fonnum F., Walberg F.* An estimation of the concentration of γ -aminobutyric acid and glutamate decarboxylase in the inhibitory Purkinje axon terminals in the cat. — *Brain Res.*, 1973, v. 54, p. 115—127.
 300. *Frank K., Fourtes M. G. F.* Presynaptic and postsynaptic inhibition of monosynaptic reflexes. — *Fed. Proc.*, 1957, v. 16, p. 39—40.
 301. *Galindo A.* GABA-picrotoxin interaction in the mammalian central nervous system. — *Brain Res.*, 1969, v. 14, p. 763—767.
 302. *Galzigna L., Rizzoli A. A.* Caratteristiche fisico chimiche di trasmettitori neurochimici veri o presunti. — *Riv. Sper. Freniatria*, 1970, v. 44, p. 1606—1610.
 303. *Galzigna L., Maurel P.* Physiochemical characteristics of central neurotransmitters. — *J. Theor. Biol.*, 1971, v. 31, p. 553—554.
 304. *Gardner C. R., Gartside I. B.* The effect of bicuculline on the direct cortical response in the rat. — *J. Physiol.*, 1972, v. 224, 21—22P.
 305. *Garfinkel D.* A stimulation study of brain compartments I. Fuel sources and GABA metabolism. — *Brain Res.*, 1970, v. 23, p. 387—406.
 306. *Gauchy C. M., Iversen L. L., Jessell T. M.* Spontaneous and evoked release on newly synthesized [14 C]-GABA from rat brain slices. — *Br. J. Pharmacol.*, 1975, v. 55 (2), p. 310 P.
 307. *Gessa G. L., Crabai F., Vargiu L., Spano P. F.* Selective increase of brain dopamine induced by γ -hydroxybutyrate: study of the mechanism of action. — *J. Neurochem.*, 1968, v. 15, p. 377—381.
 308. *Gessa G. L., Vargiu L., Crabai F., Boero G. C., Caboni F., Camba R.* Selective increase of brain dopamine induced by gamma-hydroxybutyrate. — *Life Sci.*, 1966, v. 5, p. 1921—1930.
 309. *Gilardi R. D.* Configuration and conformation of bicuculline, a GABA antagonist. — *Nature New Biol.*, 1973, v. 245, p. 86—88.
 310. *Giurgea C.* The «nootropic» approach to the pharmacology of the integrative activity of the brain. — *Conditional Reflex*, 1973, v. 8, p. 108—115.
 311. *Giurgea C. E., Moeyersoons H. F., Evraerd A. C.* A GABA-related hypothesis on the mechanism of action on the antinotion sickness drugs. — *Arch. Intern. Pharmacodyn.*, 1967, v. 166, p. 238—251.
 312. *Gjessing L. R., Torvick A.* Distribution of cystathionine in human brain. — *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 1966, v. 18, p. 565.
 313. *Godfraind J. M., Krnjević K., Pumain R.* Doubtful value of bicuculline as a specific antagonist of GABA. — *Nature*, 1970, v. 228, p. 675—676.
 314. *Godin Y., Heiner U., Mark J., Mandel P.* Effects of Di-n-propylacetate, an anticonvulsive compound on GABA metabolism. — *J. Neurochem.*, 1969, v. 16, p. 869—873.

315. Goldstein D. B. Alcohol withdrawal reactions in mice: effects of drugs that modify neurotransmission. — *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1973, v. 186, p. 1—9.
316. Gomasca P., D'Atri G., Galimberti E. Effetto anticonvulsivante del lysoneuro. — *Minerva med.*, 1972, v. 63, p. 71—84.
317. Gomasca P., Titobello A., Galimberti E. Effetto del lysoneuro sul condizionamento del ratto. — *Minerva med.*, 1972, v. 63, p. 158—166.
318. Gottesfeld Z., Ebstein B. S., Samuel D. Effect of lithium on concentrations of glutamate and GABA levels in amygdala and hypothalamus of rat. — *Nature New Biol.*, 1971, v. 234, p. 124—125.
319. Gottesfeld Z., Elliott K. A. C. Factors that affect the binding and uptake of GABA by brain tissue. — *J. Neurochem.*, 1971, v. 18, p. 683—690.
320. Gottesfeld Z., Kelly J. S., Schon F. Uptake of γ -aminobutyric acid (GABA) by sensory root ganglia. — *Br. J. Pharmacol.*, 1973, v. 47, p. 640P.
321. Guinev B., Kidjar M. Application de la narcose biologique au «Gamma-OH» en chirurgie d'urgence. — *Ann. anesthésiol. franc.*, 1968, t. 9, p. 573—579.
322. Haber B. Product inhibition of L-glutamic acid decarboxylase (GAD I). — *Texas Rep. Biol. Med.*, 1973, v. 31, p. 311—319.
323. Hall Z. W. Release of neurotransmitters and their interaction with receptors. — *Ann. Rev. Biochem.*, 1972, v. 41, p. 925—952.
324. Hamamoto E. Studies on electroencephalogram in children with special reference to the effect of homopantothenic acid on mentally retarded children. — *Proc. Jap. Acad.*, 1966, v. 42, p. 853—858.
325. Hamberger A. Amino acid uptake in neuronal and glial cell fractions from rabbit cerebral cortex. — *Brain Res.*, 1971, v. 31, p. 169—178.
326. Hammerstad J. P., Murray J. E., Cutler R. W. P. Efflux of amino acid neurotransmitters from rat spinal cord slices. II. Factors influencing the electrically induced efflux of [14 C] glycine and 3 H-GABA. — *Brain Res.*, 1971, v. 35, p. 357—367.
327. Hammerstad J. P., Cutler R. W. P. Efflux of amino acid neurotransmitters from brain slices: role of membrane transport. — *Europ. J. Pharmacol.*, 1972, v. 20, p. 118—121.
328. Hammerstad J. P., Cutler R. W. P. Sodium ion movements and the spontaneous and electrically stimulated release of [3 H] GABA and [14 C] glutamic acid from rat cortical slices. — *Brain Res.*, 1972, v. 47, p. 401—413.
329. Harris M., Hopkin J. M., Neal M. J. Effect of centrally acting drugs on the uptake of γ -aminobutyric acid (GABA) by slices of rat cerebral cortex. — *Br. J. Pharmacol.*, 1973, v. 47, p. 229—239.
330. Hattori T., McGeer P. L., Fibiger H. C., McGeer E. G. On the source of GABA-containing terminals in the substantia nigra. Electron microscopic autoradiographic and biochemical studies. — *Brain Res.*, 1973, v. 54, p. 103—114.
331. Haulică I., Capâlnă S., Nestianu V., Bordeianu A., Bădescu A. Contributions to the study of gamma aminobutyric acid (GABA) in the hypothalamo-hypophyseal pathways. — *Intern. J. Neuropharmacol.*, 1964, v. 3, p. 465—472.
332. Hayashi T. Neurophysiology and neurochemistry of convulsion. Dainihon-Tosho CO Tokyo, Japan, 1959, 306 p.
333. Hayashi T. Complete cure of human epilepsy due to intrathecal injection of aminoacids with its peptides and the mechanism of it. — 3 Conf. Hung. ther. et investig. pharmacol. Budapest. 1964. Budapest, 1965, p. 211—222.
334. Hayashi T. Quasi-genetic preservation of epileptic and antiepileptic state in dog and in man. — *Proc. Intern. Union. Physiol., Sci.* 23th Intern. Congr., Tokyo, 1965, v. 4, p. 640.
335. Henn F. A., Hamberger A. Glial cell function: uptake of transmitter substances. — *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1971, v. 68, p. 2686—2690.

336. Herz A., Zies of fields of electrophoret Neurophysiol
337. Hess R., Mura properties of v. 21, p. 283
338. Higashino T., butyric acid. — 1960, Ser. 1,
339. Highstein S. M. ocular reflex pa 326.
340. Hill R. G., Sim γ -aminobutyric iontophoretic te
341. Hill R. G., Simm can both potent v. 42, p. 639—6
342. Hill R. G., Simm by picrotoxin in v. 44, p. 807—80
343. Hill R. G., Simm of d-tubocurarine 52.
344. Hill R. G., Simmon of some convulsant feline cerebral cor
345. Hockman C. H., Llo midbrain lesions: N and Parkinson's di
346. Hökfelt T., Jonsson localization of [3 H] slices. — *Life Sci.*,
347. Hökfelt T., Ljungdah butyric acid [3 H-GA study. — *Brain Res.*
348. Hökfelt T., Ljungdah butyric acid in isolat cence microscopic stu
349. Hökfelt T., Ljungdah and cerebellar cortic butyric acid [3 H-GAB 362.
350. Horne R. A., Young R. alkylammonium halide Chem., 1968, v. 72, p
351. Horton R. W., Meldrum topropionic acid, 4-deo ons and different mode boxylase. — *Br. J. Ph*
352. Hökfelt T., Ljungdah a model for autoradiogr mitters such as glycine S. 1342—1344.
353. Hökfelt T., Tebecis A. K. Ac a model for autoradiogr mitters such as glycine S. 1342—1344.
354. Hökfelt T., Tebecis A. K. Ac a model for autoradiogr mitters such as glycine S. 1342—1344.
355. Hökfelt T., Tebecis A. K. Ac a model for autoradiogr mitters such as glycine S. 1342—1344.

336. Herz A., Zieglgänsberger W., von Freytag-Loringhoven H. Development of fields of focal potentials in the caudate nucleus following micro-electrophoretic application of glutamic acid and GABA. — EEG. Clin. Neurophysiol., 1970, v. 28, p. 247—258.
337. Hess R., Murata K. Effects of glutamate and GABA on specific response properties of neurones in the visual cortex. — Exp. Brain Res., 1974, v. 21, p. 285—297.
338. Higashino T., Iwasaki M. Empirical report on the use of γ -amino- β -oxybutyric acid. — «Gamibetal» Cell. Summar. liter. Ono Pharmacol., CoLTD, 1960, Ser. 1, p. 20—21.
339. Highstein S. M., Ito M., Tsuchiya T. Synaptic linkage in the vestibulo-ocular reflex pathway of rabbit. — Exp. Brain Res., 1971, v. 13, p. 306—326.
340. Hill R. G., Simmonds M. A. A method for comparing the potencies of γ -aminobutyric acid antagonists on single cortical neurones using micro-iontophoretic techniques. — Br. J. Pharmacol., 1973, v. 48, p. 1—11.
341. Hill R. G., Simmonds M. A., Straughan D. W. Evidence that bicuculline can both potentiate and antagonize GABA. — Br. J. Pharmacol., 1971, v. 42, p. 639—640P.
342. Hill R. G., Simmonds M. A., Straughan D. W. Antagonism of GABA by picrotoxin in the feline cerebral cortex. — Br. J. Pharmacol., 1972, v. 44, p. 807—809.
343. Hill R. G., Simmonds M. A., Straughan D. W. Convulsive properties of d-tubocurarine and cortical inhibition. — Nature, 1972, v. 240, p. 51—52.
344. Hill R. G., Simmonds M. A., Straughan D. W. A comparative study of some convulsant substances as γ -aminobutyric acid antagonists in the feline cerebral cortex. — Br. J. Pharmacol., 1973, v. 49, p. 37—51.
345. Hockman C. H., Lloyd K. G., Farley I. J., Hornykiewicz O. Experimental midbrain lesions: Neurochemical comparison between the animal model and Parkinson's disease. — Brain Res., 1971, v. 35, p. 613—618.
346. Hökfelt T., Jonsson G., Ljungdahl Å. Regional uptake and subcellular localization of [3 H]-gamma-aminobutyric acid (GABA) in rat brain slices. — Life Sci., 1970, v. 9, part 1, p. 203—212.
347. Hökfelt T., Ljungdahl Å. Cellular localization of labeled gamma-aminobutyric acid [3 H-GABA] in rat cerebellar cortex: an autoradiographic study. — Brain Res., 1970, v. 22, p. 391—396.
348. Hökfelt T., Ljungdahl Å. Uptake of [3 H] noradrenaline and γ -[3 H] aminobutyric acid in isolated tissues of rat: on autoradiographic and fluorescence microscopic study. — Progr. Brain Res., 1971, v. 34, p. 87—102.
349. Hökfelt T., Ljungdahl Å. Autoradiographic identification of cerebral and cerebellar cortical neurons accumulating labeled gamma-aminobutyric acid [3 H-GABA]. — Exp. Brain Res., 1972, v. 14, p. 354—362.
350. Horne R. A., Young R. P. The electrical conductivity of aqueous tetraalkylammonium halide solutions under hydrostatic pressure. — J. Phys. Chem., 1968, v. 72, p. 1763—1767.
351. Horton R. W., Meldrum B. S. Seizures induced by allylglycine, 3-mercaptopropionic acid, 4-deoxypyridoxine in mice and photosensitive baboons and different modes of inhibition of cerebral glutamic acid decarboxylase. — Br. J. Pharmacol., 1973, v. 49, p. 52—63.
352. Hösli E., Ljungdahl Å., Hökfelt T., Hösli L. Spinal cord tissue cultures — a model for autoradiographic studies on uptake of putative neurotransmitters such as glycine and GABA. — Experientia, 1972, Bd 28, S. 1342—1344.
353. Hösli L., Tebecis A. K. Actions of amino acids and convulsants on bulbar reticular neurones. — Exp. Brain Res., 1970, v. 11, p. 111—127.
354. Huffman R. D., McFadin L. S. Effects of bicuculline on central inhibition. — Neuropharmacology, 1972, v. 11, p. 789—799.

355. Huffman R. D., McFadin L. S. Suppression of presynaptic inhibition and cerebellar disfacilitation by Bicuculline. — *Life Sci.*, 1972, v. 11, part 1, p. 113—121.
356. Hunsen S., Perry T. L., Wada J. A. Amino acid analysis of speech areas in human brain, absence of left-right asymmetry. — *Brain Res.*, 1972, v. 45, p. 318—320.
357. Hutchins D. A., Rayevsky K. S., Sharman D. F. The effect of sodium γ -hydroxybutyrate on the metabolism of dopamine in the brain. — *Br. J. Pharmacol.*, 1972, v. 46, p. 409—415.
358. Hutchison H. T., Werrbuch K., Vance C., Haber B. Uptake of neurotransmitters by clonal lines of astrocytoma and neuroblastoma in culture. I. Transport of γ -aminobutyric acid. — *Brain Res.*, 1974, v. 66, p. 265—274.
359. Huttunen M. O. The role of calcium ions as a possible link between the membrane depolarization and the intracellular protein and RNA metabolism. — *Abstr. Second Internat. meet. internat. soc. neurochem.* (Eds. R. Paoletti, F. Fumagalli, C. Galli). Tamburini Editore, Milan, 1969, p. 25.
360. Hyde J. C., Robinson N. Appearance of gamma aminobutyrate transaminase activity in developing rat brain. — *J. Neurochem.*, 1974, v. 23, p. 365—367.
361. Ichiishi M. Clinical effects of epilepsy exerted by oral administration with γ -amino- β -oxybutyric acid. — *Chem. method treatm.*, 1960, v. 21, p. 8—9.
362. Inoue K. γ -Amino- β -hydroxybutyric acid in the brain. II. γ -Amino- β -hydroxybutyric acid in the cerebral cortex of the human idiopathic epileptics and of the rabbits with experimental latent cerebral local anaphylasia. — *J. Jap. Biochem. Soc.*, 1960, v. 32, p. 127—132.
363. Inubushi Y., Sasaki Y., Tsuda Y., Yasui B., Konita T., Matsumoto J., Katarao E., Nakano J. Structure of dendrobine. — *Tetrahedron*, 1964, v. 20, p. 2007—2023.
364. Ito M., Highstein S. M., Fukuda J. Cerebellar inhibition of the vestibulo-ocular reflex in rabbit and cat and its blockade by picrotoxin. — *Brain Res.*, 1970, v. 17, p. 524—526.
365. Ito M., Yoshida M. The origin of cerebellar-induced inhibition of Deiters neurones. I. Monosynaptic initiation of the inhibitory postsynaptic potentials. — *Exp. Brain Res.*, 1966, v. 2, p. 330—349.
366. Ito M., Yoshida M., Obata K., Kawai N., Udo M. Inhibitory control of intracerebellar nuclei by the Purkinje cell axons. — *Exp. Brain Res.*, 1970, v. 10, p. 64—80.
367. Iversen L. L. Role of transmitter uptake mechanisms in synaptic neurotransmission. — *Br. J. Pharmacol.*, 1971, v. 41, p. 571—591.
368. Iversen L. L., Bloom F. E. Autoradiographic studies of the distribution of ^3H -GABA in mammalian CNS. — *Experientia*, 1971, Bd 27, S. 8.
369. Iversen L. L., Bloom F. E. Studies of the uptake of ^3H -GABA and [^3H] glycine in slices and homogenates of rat brain and spinal cord by electron microscopic autoradiography. — *Brain Res.*, 1972, v. 41, p. 131—143.
370. Iversen L. L., Johnston G. A. R. GABA uptake in rat central nervous system: comparison of uptake in slices and homogenates and the effects of some inhibitors. — *J. Neurochem.*, 1971, v. 18, p. 1939—1950.
371. Iversen L. L., Kelly J. S. Uptake and metabolism of γ -aminobutyric acid by neurones and glial cells. — *Biochem. Pharmacol.*, 1975, v. 24, p. 933—938.
372. Iversen L. L., Kelly J. S., Minchin M., Schon F., Snodgrass S. R. Role of amino acids and peptides in synaptic transmission. — *Brain Res.*, 1973, v. 62, p. 567—576.
373. Iversen L. L., Mitchell J. F., Srinivasan V. The release of γ -aminobutyric acid during inhibition in the cat visual cortex. — *J. Physiol.*, 1971, v. 212, p. 519—534.

374. Iversen L. L. Cerebral cortex. — *Brain Res.*, 1972, v. 45, p. 318—320.
375. Iwasaki S. Receptor neuron. — *Brain Res.*, 1972, v. 45, p. 318—320.
376. Janssen P. Trifluoperidol. — *Neurobiol.*, 1972, v. 45, p. 318—320.
377. Jarboe C. H. Action. — *Brain Res.*, 1972, v. 45, p. 318—320.
378. Jasper H. H. Cerebral cortex. — *Brain Res.*, 1972, v. 45, p. 318—320.
379. Jasper H. H. Cortex in the. — *Can. J. Phys.*, 1972, v. 45, p. 318—320.
380. Johnson E. S. Depression of c. — *Brain Res.*, 1972, v. 45, p. 318—320.
381. Johnston G. A. R. Picrotoxin and str. — *J. Neurochem.*, 1971, v. 18, p. 1939—1950.
382. Johnston G. A. R. Picrotoxin and str. — *J. Neurochem.*, 1971, v. 18, p. 1939—1950.
383. Johnston G. A. R. Picrotoxin and str. — *J. Neurochem.*, 1971, v. 18, p. 1939—1950.
384. Johnston G. A. R. Picrotoxin and str. — *J. Neurochem.*, 1971, v. 18, p. 1939—1950.
385. Jones R. F., Burke. — *Brain Res.*, 1972, v. 45, p. 318—320.
386. Joshi V. A dipole me. — *Biophys.*, 1972, v. 45, p. 318—320.
387. Kaczmarek L. K., Ad. — *Brain Res.*, 1972, v. 45, p. 318—320.
388. Kajimoto Y., Fujimo. — *Brain Res.*, 1972, v. 45, p. 318—320.
389. Kajimoto Y., Ota T., mehishiba. — *Exp. Med.*, 1955, v. 45, p. 318—320.
390. Kajimoto Y., Nakajime. — *Brain Res.*, 1972, v. 45, p. 318—320.
391. Kanazawa A. Putre. — *Brain Res.*, 1972, v. 45, p. 318—320.
392. Kanazawa I., Toyokura. — *Brain Res.*, 1972, v. 45, p. 318—320.
393. Kanazawa I., Miyata. — *Brain Res.*, 1972, v. 45, p. 318—320.
394. Kander J., Levi G., I. — *Brain Res.*, 1972, v. 45, p. 318—320.
395. Karlsson A., Fonnum. — *Brain Res.*, 1972, v. 45, p. 318—320.

374. Iversen L. L., Neal M. J. The uptake of [^3H] GABA by slices of rat cerebral cortex. — *J. Neurochem.*, 1968, v. 15, p. 1141—1149.
375. Iwasaki S., Florey E. Inhibitory miniature potentials in the stretch receptor neurons of crayfish. — *J. Gen. Physiol.*, 1969, v. 53, p. 666—682.
376. Janssen P. A. J. The evolution of the butyrophenones, haloperidol and trifluoperidol from meperidine-like 4-phenylpiperidines. — *Intern. Rev. Neurobiol.*, 1965, v. 8, p. 221—263.
377. Jarboe C. H., Porter L. A., Buckler R. T. Structural aspects of picrotoxinin action. — *J. med. Chem.*, 1968, v. 11, p. 729—731.
378. Jasper H. H., Khan R. T., Elliott K. A. C. Amino acids released from the cerebral cortex in relation to its state of activation. — *Science*, 1965, v. 147, p. 1448—1449.
379. Jasper H. H., Koyama I. Rate of release of amino acids from the cerebral cortex in the cat as affected by brainstem and thalamic stimulation. — *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 1969, v. 47, p. 889—905.
380. Johnson E. S., Roberts M. H. T., Straughan D. W. Amino acids induced depression of cortical neurons. — *Br. J. Pharmacol.*, 1970, v. 38, p. 659—666.
381. Johnston G. A. R., Beart P. M., Curtis D. R., Game C. J. A., McCulloch R. M., MacIachlan R. M. Bicuculline methochloride as GABA antagonist. — *Nature New Biol.*, 1972, v. 240, p. 219—220.
382. Johnston G. A. R., Curtis D. R., Beart P. M., Game C. J. A., McCulloch R. M., Twitchin D. Cis- and trans-4-aminocrotonic acid as GABA analogues of restricted conformation. — *J. Neurochem.*, 1975, v. 24, p. 157—160.
383. Johnston G. A. R., Davies L. P. Postnatal changes in the high affinity uptake of glycine and GABA in the rat central nervous system. — *J. Neurochem.*, 1974, v. 22, p. 101—105.
384. Johnston G. A. R., Mitchell J. F. The effect of bicuculline, metrazol, picrotoxin and strychnine on the release of [^3H] GABA from rat brain slices. — *J. Neurochem.*, 1971, v. 18, p. 2441—2446.
385. Jones R. F., Burke D., Marosszeky J. E., Gillies J. D. A new agent for the control of spasticity. — *J. Neurol., Neurosurg. Psychiatry*, 1970, v. 33, p. 464—468.
386. Joshi V. A dipole mechanism of nervous transmission. — *Ind. J. Biochem. Biophys.*, 1972, v. 9, p. 259—266.
387. Kaczmarek L. K., Adey W. R. The efflux of $^{45}\text{Ca}^{2+}$ and [^3H]- γ -aminobutyric acid from cat cerebral cortex. — *Brain Res.*, 1973, v. 63, p. 331—342.
388. Kajimoto Y., Fujimori H., Hirota K. Study on the toxic components of «Shikimi». I. Chemical study. — *Tokushima J. Exp. Med.*, 1955, v. 2, p. 104—107.
389. Kajimoto Y., Ota T., Fujimori H., Harada K., Hirota K. Study on Aki-mehishiba. II. General pharmacological property. — *Tokushima J. Exp. Med.*, 1955, v. 2, p. 111—114.
390. Kajimoto Y., Nakajima T., Kumon A., Matsuoka Y., Imaoka N., Sano I., Kanazawa A. Putreanine N-(4-aminobutyl)-3-aminopropionic acid. An amino acid occurring uniquely in the mammalian central nervous system. — *J. Biol. Chem.*, 1969, v. 244, p. 6003—6007.
391. Kanazawa I., Toyokura Y. Topographic study of the distribution of gamma-aminobutyric acid (GABA) in the human substantia nigra. A case study. — *Brain Res.*, 1975, v. 100, p. 371—381.
392. Kanazawa I., Miyata Y., Toyokura Y., Otsuka M. The distribution of γ -aminobutyric acid (GABA) in the human substantia nigra. — *Brain Res.*, 1973, v. 51, p. 363—365.
393. Kander J., Levi G., Lajtha A. Control of cerebral metabolite levels. II. Amino acid uptake and levels in various areas of the rat brain. — *Arch. Biochem. Biophys.*, 1968, v. 126, p. 249—260.
394. Karlsson A., Fonnum F., Malthé-Sørensen D., Storm-Mathisen J. Effect of the convulsive agent 3-mercaptopropionic acid on the levels of GABA, of the convulsive agent 3-mercaptopropionic acid on the levels of GABA,

- other amino acids and glutamate decarboxylase in different regions of the rat brain. — *Biochem. Pharmacol.*, 1974, v. 23, p. 3053—3061.
395. Kataoka K., Bak I. J., Hassler R., Kim J. S., Wagner A. L. L-glutamate decarboxylase and choline acetyltransferase activity in the substantia nigra and the striatum after surgical interruption of the strio-nigral fibres of the baboon. — *Exp. Brain Res.*, 1974, v. 19, p. 217—227.
 396. Katz R. I., Chase T. N., Kopin I. J. Effect of ions on stimulus-induced release of amino acids from mammalian brain slices. — *J. Neurochem.*, 1969, v. 16, p. 961—967.
 397. Kawaguchi S., Ono T. Bicuculline and picrotoxin sensitive inhibition in interpositus neurones cat. — *Brain Res.*, 1973, v. 58, p. 260—265.
 398. Kawamura H., Provini L. Depression of cerebellar Purkinje cells by micro-iontophoretic application of GABA and related amino acids. — *Brain Res.*, 1970, v. 24, p. 293—304.
 399. Keberle H., Faigle J. W. Synthesis and structure-activity relationship of the gamma-aminobutyric acid derivative. — In: *Spasticity — a topical survey*. (Ed. W. Birkmayer). Hans Huber Publishers, Bern—Stuttgart—Vienna, 1972, p. 90—93.
 400. Kee R. D., Wells J. N., Yim G. K. M. Antagonism by diphenylaminoethanol of GABA inhibition of Deiters neurones. — *Fed. Proc.*, 1971, v. 30, p. 317A.
 401. Kellerth J. O. Aspects of the relative significance of pre- and postsynaptic inhibition in the spinal cord. — In: *Structure and Function of Inhibitory Neuronal Mechanisms*. (Eds. von Euler C., Skiglund S., Söderberg U.). Oxford: Pergamon Press., 1968, p. 197—212.
 402. Kelly J. S., Dick F., Schow F. The autoradiographic localization of the GABA-releasing nerve terminals in cerebellar glomeruli. — *Brain Res.*, 1975, v. 85, p. 255—259.
 403. Kelly J. S., Iversen L. L., Minchin M., Schon F. Inactivation of amino acid transmitters. — *Trans. Intern. Soc. Neurochemistry (Tokyo)*, 1973, p. 27.
 404. Kelly J. S., Krnjević K. The action of glycine on cortical neurones. — *Exp. Brain Res.*, 1969, v. 9, p. 155—163.
 405. Kelly P., Luttes M., Johnson T., Grove W. Maturation-dependent alteration in [³H] GABA compartmentalization in neural tissue in vitro. — *Brain Res.*, 1974, v. 68, p. 267—280.
 406. Kelly J. S., Renaud L. P. Post-synaptic inhibition in the cuneate blocked by GABA antagonist. — *Nature New Biol.*, 1971, v. 232, p. 25—26.
 407. Kelly J. S., Renaud L. P. On the pharmacology of the GABA receptors on the cuneothalamic relay cells of the cat. — *Br. J. Pharmacol.*, 1973, v. 48, p. 369—386.
 408. Kelly J. S., Renaud L. P. On the pharmacology of the glycine receptors on the cuneo-thalamic relay cells of the cat. — *Br. J. Pharmacol.*, 1973, v. 48, p. 387—395.
 409. Kelly J. S., Renaud L. P. On the pharmacology of ascending, descending and recurrent post-synaptic inhibition of the cuneothalamic relay cells of the cat. — *Br. J. Pharmacol.*, 1973, v. 48, p. 396—408.
 410. Kessel D. H. Effect of 2,4-diaminobutyrate in cerebral metabolism of gamma-aminobutyric acid. — *Dissertation Abstr.*, 1960, v. 21, p. 291—292.
 411. Khyichar E., Csillik B. Localization of inhibitors of the acetylcholine- and GABA-synthesizing systems in the rat brain. An autoradiographic assay on the distribution of ¹⁴C-hemicholinium and ¹⁴C-thiosemicarbazide. — *Exp. Brain Res.*, 1970, v. 11, p. 1—16.
 412. Kier L. B. A molecular orbital calculation of the preferred conformation of nicotine. — *Mol. Pharmacol.*, 1968, v. 4, p. 70—76.
 413. Kier L. B. Receptor mapping using molecular orbital theory. — In: *Fundamental concepts in drug-receptor interactions*. (Eds. Danielli J. F., Moran J. F., Triggle D. J.). Acad. Press, New York—London, 1970, p. 15—45.

414. Kier L. B. of bicuculline p. 501—502.
415. Kier L. B. of gamma-aminobutyric acid p. 988—989.
416. Killam K. F. inhibition of macrol. *Exp. Brain Res.*, 1971, v. 24, p. 903.
417. Kim J. S., B. (GABA) in the existence *Res.*, 1971, v. 24, p. 903.
418. Kimura H., I. (GABA) in the activities of *Res.*, 1971, v. 24, p. 903.
419. Koyama I., Jasp. cat (abstr.). —
420. Krnjević K. *Rev. Neurobiol.*
421. Krnjević K. *Syn. Bd 49, S. 519—*
422. Krnjević K. *Effe. in Cytopharmacol. (Eds. Cle. p. 419—426.*
423. Krnjević K. *Chem. Physiol. Rev.*, 1
424. Krnjević K., Philli. malian cerebral c
425. Krnjević K., Randi. cerebral cortex. —
426. Krnjević K., Randi. process. — *J. Phy.*
427. Krnjević K., Randi. hition. — *J. Phy.*
428. Krzalić L., Mandić. tyric acid contents *1962, v. 18, p. 36*
429. Kuhar M. J., Roth R. some from the hip
430. Kuriyama K., Roberts. synaptosomes from m
431. Kuriyama K., Roberts. ric acid system with *Brain Res.*, 1968, v.
432. Kuriyama K., Weinste. by mitochondrial ar
433. Kvenvolden K., Lawl. ruma C., Kaplan I. acids and hydroca *v. 228, p. 923—9*
434. Kvenvolden K. A. acids in the Mu *v. 68, p. 486—*
435. Laborit H. Gam. *Progr. Neuro*

414. Kier L. B., George J. M. Molecular orbital studies on the conformations of bicuculline and β -hydroxy GABA. — *Experientia*, 1973, v. 29, p. 501—502.
415. Kier L. B., Truitt E. B., Jr. Molecular orbital studies on the conformation of γ -aminobutyric acid and muscimol. — *Experientia*, 1970, v. 26, p. 988—989.
416. Killam K. F., Bain J. A. Convulsant hydrazides I. In vitro and in vivo inhibition of vitamin B₆ enzymes by convulsant hydrazides. — *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1957, v. 119, p. 255—262.
417. Kim J. S., Bak I. J., Hassler R., Okada Y. Role of γ -aminobutyric acid (GABA) in the extrapyramidal motor system. 2. Some evidence for the existence of a type of GABA-rich strionigral neurons. — *Exp. Brain Res.*, 1971, v. 14, p. 95—104.
418. Kimura H., Kuriyama K. Distribution of gamma-aminobutyric acid (GABA) in the rat hypothalamus: functional correlates of GABA with activities of appetite controlling mechanisms. — *J. Neurochem.*, 1975, v. 24, p. 903—907.
419. Koyama I., Jasper H. H. The release of GABA from cerebral cortex in the cat (abstr.). — *Can. Proc. Fed. Biol. Soc.*, 1972, v. 15, p. 315.
420. Krnjević K. Micro-iontophoretic studies on cortical neurones. — *Intern. Rev. Neurobiol.*, 1964, v. 7, p. 41—98.
421. Krnjević K. Synaptic transmission in the brain. — *Klin. Wschr.*, 1971, Bd 49, S. 519—523.
422. Krnjević K. Effects of drugs on inhibitory synapses. — In: *Advances in Cytopharmacology*. V. 1. First Intern. Symp. Cell Biol., Cytopharmacol. (Eds. Clementi F., Ceccarelli B.). Raven Press, New York, 1971, p. 419—426.
423. Krnjević K. Chemical nature of synaptic transmission in vertebrates. — *Physiol. Rev.*, 1974, v. 54, p. 418—540.
424. Krnjević K., Phillis J. W. Iontophoretic studies of neurones in the mammalian cerebral cortex. — *J. Physiol.*, 1963, v. 165, p. 274—304.
425. Krnjević K., Randić M., Straughan D. W. An inhibitory process in the cerebral cortex. — *J. Physiol.*, 1966, v. 184, p. 16—48.
426. Krnjević K., Randić M., Straughan D. W. Nature of a cortical inhibitory process. — *J. Physiol.*, 1966, v. 184, p. 49—77.
427. Krnjević K., Randić M., Straughan D. W. Pharmacology of cortical inhibition. — *J. Physiol.*, 1966, v. 184, p. 78—105.
428. Krzalić L., Mandić V., Mihailović L. On the glutamine and γ -aminobutyric acid contents of various regions of the cat brain. — *Experientia*, 1962, v. 18, p. 368—369.
429. Kuhar M. J., Roth R. H., Aghajanian G. K. Choline uptake into synaptosomes from the hippocampus: reduction after electrolytic destruction of the medial septal nucleus. — *Fed. Proc.*, 1972, v. 31, 516 Abs.
430. Kuriyama K., Roberts E. Association of organic and inorganic anions with synaptosomes from mouse brain. — *Brain Res.*, 1971, v. 26, p. 105—119.
431. Kuriyama K., Roberts E., Kakefuda T. Association of the γ -aminobutyric acid system with a synaptic vesicle fraction from mouse brain. — *Brain Res.*, 1968, v. 8, p. 132—152.
432. Kuriyama K., Weinstein H., Roberts E. Uptake of γ -aminobutyric acid by mitochondrial and synaptosomal fractions from mouse brain. — *Brain Res.*, 1969, v. 16, p. 479—492.
433. Kvenvolden K., Lawless J., Pering K., Peterson E., Flores J., Ponnampereuma C., Kaplan I. R., Moore C. Evidence for extraterrestrial amino acids and hydrocarbons in the Murchinson meteorite. — *Nature*, 1970, v. 228, p. 923—926.
434. Kvenvolden K. A., Lawless J. G., Ponnampereuma C. Nonprotein amino acids in the Murchison meteorite. — *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1971, v. 68, p. 486—490.
435. Laborit H. Gamma-hydroxybutyrate, succinic semialdehyde and sleep. — *Progr. Neurobiol.*, 1973, v. 1, part 4, p. 255—274.

436. Laborit H., Baron C., Laborit G. Action du gamma-hydroxybutyrate de Na sur le débit cardiaque du lapin normal et en état de choc hémorragique. — *Agressologie*, 1972, t. 13, p. 171—174.
437. Laborit G., Kind A. Utilisation de la semi-aldéhyde succinique au cours des comas graves. Etude électroencephalographique (Note préliminaire). — *Agressologie*, 1964, t. 5, p. 173—188.
438. Laborit H., Wermuth C., Weber B., Brue F., Leterrier F., Delcambre J. P., Bertharion G., Baron C. Première utilisation en thérapeutique d'une molécule biologique à activité psychotrope (Note expérimentale et clinique. Aperçus théoriques). — *Agressologie*, 1963, t. 4, p. 321—340.
439. Lähdesmäki P., Pasula M., Oja S. S. Effect of electrical stimulation and chlorpromazine on the uptake and release of taurine, γ -aminobutyric acid and glutamic acid in mouse brain synaptosomes. — *J. Neurochem.*, 1975, v. 25, p. 675—680.
440. Lajtha A., Sershen H. Inhibition of amino acid uptake by the absence of Na^+ in slices of brain. — *J. Neurochem.*, 1975, v. 24, p. 667—672.
441. Laliberté R., Berlinguet L. Etudes préliminaires des effets sur le rat d'acides diamino-2,4-butériques substitués. — *Laval méd.*, 1962, t. 33, p. 675—679.
442. Lamar C., Jr. Mercaptopropionic acid; ■ convulsant that inhibits glutamate decarboxylase. — *J. Neurochem.*, 1970, v. 17, p. 165—170.
443. La Paglia S., Andreani G. Ricerche biochemicoumorali dopo trattamento prolungato con acido γ -amino- β -idrossibutirrico. — *Giorn. psichiatr. neuropatol.*, 1967, v. 95, p. 97—111.
444. Lasher R. S. The uptake of [^3H] GABA and differentiation of stellate neurons in cultures of dissociated postnatal rat cerebellum. — *Brain Res.*, 1974, v. 69, p. 235—254.
445. Lawless J. G., Kvenvolden K. A., Peterson E., Ponnampereuma C., Moore C. Amino acids indigenous to the Murray meteorite. — *Science*, 1971, v. 173, p. 626—627.
446. Lawless J. G., Kvenvolden K. A., Peterson E., Ponnampereuma C., Jarrowich E. Evidence for amino-acids of extraterrestrial origin in the Orgueil Meteorite. — *Nature*, 1972, v. 236, p. 66—67.
447. Leonard B. E., Watkinson W. D. Some effects of 4-hydroxybutyric acid on brain carbohydrate metabolism. — *Life Sci.*, 1971, v. 10, part 2, p. 713—719.
448. Levi G. Cerebral amino acid transport in vitro during development: a kinetic analysis. — *Arch. Biochem. Biophys.*, 1970, v. 138, p. 347—349.
449. Levi G. Transport systems for GABA and for other amino acids in incubated chick brain tissue during development. — *Arch. Biochem. Biophys.*, 1972, v. 151, p. 8—21.
450. Levy R. A. GABA: a direct depolarizing action at the mammalian primary afferent terminal. — *Brain Res.*, 1974, v. 76, p. 155—160.
451. Levi G., Amaldi P., Morisi G. Gamma-aminobutyric acid (GABA) uptake by the developing mouse brain in vivo. — *Brain Res.*, 1972, v. 41, p. 435—451.
452. Levy R. A., Anderson E. G. The effect of the GABA antagonists bicuculline and picrotoxin on primary afferent terminal excitability. — *Brain Res.*, 1972, v. 43, p. 171—180.
453. Levy R. A., Anderson E. G. Bicuculline and picrotoxin blockade of positive dorsal root potentials. — *Nature New Biol.*, 1973, v. 241, p. 156—158.
454. Levy R. A., Anderson E. G. The role of γ -aminobutyric acid as a mediator of positive dorsal root potentials. — *Brain Res.*, 1974, v. 76, p. 71—82.
455. Levi G., Bertollini A., Chen J., Raiteri M. Regional differences in the synaptosomal uptake of ^3H - γ -aminobutyric acid and ^{14}C -glutamate and possible role of exchange processes. — *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1974, v. 188, p. 429—438.

456. Levy W. B. on stimulated brain
457. Levi G., Raiteri M. for GABA Sci., 1973.
458. Levi G., Raiteri M. enriched in aspects. —
459. Levy W. B. of γ -aminobutyric acid v. 181, p.
460. Ljungdahl Å. and [^3H] glutamate in cat spinal cord
461. Ljungdahl Å. wing cerebellum Brain Res.,
462. Lloyd K. G., son's disease 523.
463. Lovell R. A. book of Neurochem., 1971, v. 6,
464. Lovell R. A., tent of brain
465. Lovell F. M., of gelsemium
466. Lowden J. A. for the local Biochem.,
467. Madjidi A. Anesthesia (
468. Mager P. P. A line in rat brain
469. Manske R. H. laria (L.) Be
470. Manske R. H. bicuculline, a
471. Marshall C. R. v. 34, p. XX
472. Martin A. R., Ann. Rev. Ph
473. Martin D. L. aminobutyric
474. Martin D. L., p. 345—356.
475. Martin D. L., tyric acid by syn
476. Martinez-Rodriguez, bolism of glutamate chem., 1974, v.
477. Massieu G. H., in brain and liver shock. — J. Neu
478. Matsuda M., reference to its eff Biophys. Acta, 1974
479. Matsumoto K., Ohn and GABA solut

456. Levy W. B., Haycock J. W., Cotman C. W. Effects of polyvalent cations on stimulus-coupled secretion of [^{14}C]- γ -aminobutyric acid from isolated brain synaptosomes. — *Mol. Pharmacol.*, 1974, v. 10, p. 438—449.
457. Levi G., Raiteri M. Detectability of high and low affinity uptake systems for GABA and glutamate in rat brain slices and synaptosomes. — *Life Sci.*, 1973, v. 12, part 1, p. 81—88.
458. Levi G., Raiteri M. GABA and glutamate uptake by subcellular fractions enriched in synaptosomes: critical evaluation of some methodological aspects. — *Brain Res.*, 1973, v. 57, p. 165—185.
459. Levy W. B., Redburn D. A., Cotman C. W. Stimulus-coupled secretion of γ -aminobutyric acid from rat brain synaptosomes. — *Science*, 1973, v. 181, p. 676—678.
460. Ljungdahl Å., Hökfelt T. Autoradiographic uptake patterns of [^3H] GABA and [^3H] glycine in central nervous tissues with special reference to the cat spinal cord. — *Brain Res.*, 1973, v. 62, p. 587—595.
461. Ljungdahl Å., Seiger Å., Hökfelt T., Olson L. [^3H] GABA uptake in growing cerebellar tissue: autoradiography of intraocular transplants. — *Brain Res.*, 1973, v. 61, p. 379—384.
462. Lloyd K. G., Hornykiewicz O. L-glutamic acid decarboxylase in Parkinson's disease: Effect of L-Dopa therapy. — *Nature*, 1973, v. 243, p. 521—523.
463. Lovell R. A. Some neurochemical aspects of convulsions. — In: *Handbook of Neurochemistry*. (Ed. A. Lajtha). New York, Plenum Press, 1971, v. 6, p. 63—102.
464. Lovell R. A., Elliott K. A. C. The γ -aminobutyric acid and Factor I content of brain. — *J. Neurochem.*, 1963, v. 10, p. 479—488.
465. Lovell F. M., Pepinsky R., Wilson A. J. C. X-ray analysis of the structure of gelsemine hydrohalides. — *Tetrahedron Lett.*, 1959, v. 4, p. 1—5.
466. Lowden J. A., Wolfe L. S. Studies on brain gangliosides. III. Evidence for the location of gangliosides specifically in neurones. — *Can. J. Biochem.*, 1964, v. 42, p. 1587—1594.
467. Madjidi A. γ -Hydroxybutyrat, ein neues intravenöses Narkoticum. — *Anesthesia (Bogotá)*, 1967, t. 16, p. 6—9.
468. Mager P. P. Allosteric inhibition of L-glytamic acid decarboxylase by valine in rat brain. — *Activ. Nerv. Super.*, 1974, v. 16, p. 19—20.
469. Manske R. H. F. The alkaloids of fumaraceous plants. II. *Dicentra cucullaria* (L.) Bern. — *Can. J. Res.*, 1932, v. 7, p. 265—269.
470. Manske R. H. F. The alkaloids of fumaraceous plants. III. A new alkaloid, bicuculline, and its constitution. — *Can. J. Res.*, 1933, v. 8, p. 142—146.
471. Marshall C. R. The physiological action of tutin. — *J. Physiol.*, 1906, v. 34, p. XXIX—XXX.
472. Martin A. R., Veale J. L. The nervous system at the cellular level. — *Ann. Rev. Physiol.*, 1967, v. 29, p. 401—426.
473. Martin D. L. Kinetics of the sodium-dependent transport of gamma-aminobutyric acid by synaptosomes. — *J. Neurochem.*, 1973, v. 21, p. 345—356.
474. Martin D. L., Smith A. A. III. Ions and the transport of gamma-aminobutyric acid by synaptosomes. — *J. Neurochem.*, 1972, v. 19, p. 841—855.
475. Martinez-Rodriguez R. A histochemical study of some aspects of the metabolism of glutamic acid in the cerebellum of mammals. — *Acta Histochem.*, 1974, v. 49, p. 74—82.
476. Massieu G. H., Ortega B. G., Syrguin A., Tuena M. Free amino acids in brain and liver of deoxypyridoxine-treated mice subjected to insulin shock. — *J. Neurochem.*, 1962, v. 9, p. 143—151.
477. Matsuda M., Makino K. Action of penicillamine on mice with special reference to its effect on glutamic acid decarboxylase in brain. — *Biochim. Biophys. Acta*, 1961, v. 48, p. 192—193.
478. Matsumoto K., Ohmoto T., Namba S., Miyamoto T. Influence of GABOB and GABA solutions on the cortical evoked potentials after thalamic

- stimulations of cats and human. — *J. Physiol. (Jap.)*, 1970, v. 23, p. 357—363.
479. *Matthies H., Popov N.* Die Bedeutung der chemischen Struktur von Monoaminoxidase-Hemmstoffen durch ihre Wirkung auf den γ -Aminobuttersäure-Gehalt des Rattenhirns. — *Acta Biol. Med. Ger.*, 1967, Bd 18, S. 617—624.
 480. *Maruyama S., Kawasaki T.* Synergism between γ -aminobutyric acid and butyrophenones administered microelectrophoretically in the Purkinje cells of the cat cerebellum. Short Communications. — *Jap. J. Pharmacol.*, 1975, v. 25, p. 209—213.
 481. *McCormick D. B.* Vitamin B₆ and brain function. — New York State *J. Med.*, 1961, v. 61, p. 617—619.
 482. *McGeer E. G., Fibiger H. C., McGeer P. L., Brooke S.* Temporal changes in amine synthesizing enzymes of rat extrapyramidal structures after hemitranssections or 6-hydroxydopamine administration. — *Brain Res.*, 1973, v. 52, p. 289—300.
 483. *McGeer P. L., McGeer E. G.* Cholinergic enzyme systems in Parkinson's disease. — *Arch. Neurol.*, 1971, v. 25, p. 265—268.
 484. *McGeer P. L., McGeer E. G.* Neurotransmitter synthetic enzymes. — *Progr. Neurobiol.*, 1973, v. 2, part 1, p. 69—177.
 485. *McGeer P. L., McGeer E. G., Fibiger H. C.* Choline acetylase and glutamic decarboxylase in Huntington's chorea. — *Neurology*, 1973, v. 23, p. 912—917.
 486. *McGeer P. L., McGeer E. G., Wada J. A.* Glutamic acid decarboxylase in Parkinson's disease and epilepsy. — *Neurology*, 1971, v. 21, p. 1000—1007.
 487. *McGeer P. L., McGeer E. G., Wada J. A., Jung E.* Effects of globus pallidus lesions and Parkinson's disease on brain glutamic acid decarboxylase. — *Brain Res.*, 1971, v. 32, p. 425—431.
 488. *McIlwain H., Balakrishnan S.* Attachment of protamine and ganglioside to cerebral tissue and the nature of their effects on ion transport. — *Biochem. J.*, 1961, v. 79, 1 p.
 489. *McLaughlin B. J., Wood J. G., Saito K., Barber R., Vaughn J. E., Roberts E., Wu J. Y.* The fine structural localization of glutamate decarboxylase in synaptic terminals of rodent cerebellum. — *Brain Res.*, 1974, v. 76, p. 377—391.
 490. *McLaughlin B. J., Wood J. G., Saito K., Roberts E., Wu J. Y.* The fine structural localization of glutamate decarboxylase in developing axonal processes and presynaptic terminals of rodent cerebellum. — *Brain Res.*, 1975, v. 85, p. 355—371.
 491. *McLennan H.* The pharmacology of inhibition of mitral cells in the olfactory bulb. — *Brain Res.*, 1971, v. 29, p. 177—184.
 492. *McLennan H.* Studies on synaptic transmission using drugs as tools. — *Triangle*, 1971, v. 10, p. 85—92.
 493. *McLennan H., Miller J. J.* γ -Aminobutyric acid and inhibition in the septal nuclei of the rat. — *J. Physiol.*, 1974, v. 237, p. 625—633.
 494. *Meldrum B. S.* Epilepsy and γ -aminobutyric acid-mediated inhibition. — *Intern. Rev. Neurobiol.*, 1975, v. 17, p. 1—36.
 495. *Meldrum B. S., Brierley J. B.* Neuronal loss and gliosis in the hippocampus following repetitive epileptic seizures induced in adolescent baboons by allylglycine. — *Brain Res.*, 1972, v. 48, p. 361—365.
 496. *Meldrum B. S., Horton R. W., Brierley J. B.* Epileptic brain damage in adolescent baboons following seizures induced by allylglycine. — *Brain*, 1974, v. 97, part 2, p. 407—418.
 497. *Mercier F., Delphaut J.* Sur les convulsions produites par la laudanose. — *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 1935, t. 118, p. 168—170.
 498. *Minchin M. C. W., Iversen L. L.* Release of [³H] gamma-aminobutyric acid from glial cells in rat dorsal root ganglia. — *J. Neurochem.*, 1974, v. 23, p. 533—540.

Mitchell J. F. V. electrically stim
1969, v. 36, p.
Miyata Y., Obata
butyric acid in
J. Physiol. Soc.
Moss R. L., Dybb
identified suprac
adrenaline and
1971, v. 35, p.
Moss R. L., Urban
aminergic drugs
1972, v. 223, p.
Murakami M., Sh
mibetal. I. Re
mibetal» Coll. Su
Nakajima T., Kak
butyryl)-lysine i
tion. — *J. Neur*
Nakajima T., Wo
from bovine bra
Nakajima T., Wo
histamine, 1,3-d
brain. — *J. Neu*
Nakamura R., Na
regions of the b
Namba T. Clinica
of γ -amino- β -hy
1960, v. 22, p.
Namba T., Onishi
sion. — *Chemic*
Navon S., Lajtha
from brain. —
Neal M. J., Iver
 [³H]- γ -aminobut
1969, v. 16, p. 12
Nicoll R. A. Pha
in granule cell in
v. 35, p. 137—14
Nicoll R. A. The e
hibition in the olfa
Nicoll R. A., Barker
supraoptic neurosec
Nishimoto A., Mori
by intraspinal inject
Folia Psychiatr. Ne
Nishizawa L., Kodam
Jap. Acad., 1966, v
Nishizawa Y., Kodam
ces. — *J. Vitaminol*
Nishizawa Y., Kodam
siological investigat
1968, v. 14, p. 345—
Nishizawa Y., Kodam
stances. — *J. Kodam*
Nishizawa Y., Kodam
rivatives, especially
brain. — *J. Vitamin*
Nistri A., Constanti
tulin. — *Lancet*, 197
S. A. Сынтинский

499. Mitchell J. F., Neal M. J., Srinivasan V. The release of aminoacids from electrically stimulated rat cerebral cortex slices. — *Br. J. Pharmacol.*, 1969, v. 36, p. 201P.
500. Miyata Y., Obata K., Tanaka Y., Otsuka M. Determination of γ -aminobutyric acid in isolated nerve cells of the brain stem of the cat. — *J. Physiol. Soc. Jap.*, 1970, v. 32, p. 377—378.
501. Moss R. L., Dyball R. E. J., Cross B. A. Responses of antidromically identified supraoptic and paraventricular units to acetylcholine, noradrenaline and glutamate applied iontophoretically. — *Brain Res.*, 1971, v. 35, p. 573—575.
502. Moss R. L., Urban I., Cross B. A. Microelectrophoresis of cholinergic and aminergic drugs on paraventricular neurons. — *Amer. J. Physiol.*, 1972, v. 223, p. 310—318.
503. Murakami M., Shibayama H. II. Blood pressure depressing action of Gamibetal. I. Re clinical effects of γ -amino- β -oxybutyric acid. — «Gamibetal» Coll. Summar. liter. Ono Pharmac. CoLTD, 1960, Ser. I, p. 16.
504. Nakajima T., Kakimoto Y., Kumon A., Matsuoka M., Sano I. α -(γ -Aminobutyryl)-lysine in mammalian brain: its identification and distribution. — *J. Neurochem.*, 1969, v. 16, p. 417—422.
505. Nakajima T., Wolfgram F., Clark W. G. The isolation of homoanserine from bovine brain. — *J. Neurochem.*, 1967, v. 14, p. 1106—1112.
506. Nakajima T., Wolfgram F., Clark W. G. Identification of 1,4 methylhistamine, 1,3-diaminopropane and 2,4-diaminobutyric acid in bovine brain. — *J. Neurochem.*, 1967, v. 14, p. 1113—1118.
507. Nakamura R., Nagayama M. Amino acid transport by slices from various regions of the brain. — *J. Neurochem.*, 1966, v. 13, p. 305—313.
508. Namba T. Clinical effects on epilepsy exerted by the oral administration of γ -amino- β -hydroxybutyric acid. — *Chemical Method of Treatment*, 1960, v. 22, p. 10—12.
509. Namba T., Onishi H., Niki F., Arijii W. Re-effects of GABOB on hypertension. — *Chemical Method of Treatment*, 1960, v. 23, p. 5—7.
510. Navon S., Lajtha A. The uptake of amino acids by particulate fractions from brain. — *Biochem. Biophys. Acta*, 1969, v. 173, p. 518—531.
511. Neal M. J., Iversen L. L. Subcellular distribution of endogenous and [3 H]- γ -aminobutyric acid in rat cerebral cortex. — *J. Neurochem.*, 1969, v. 16, p. 1245—1252.
512. Nicoll R. A. Pharmacological evidence for GABA as the transmitter in granule cell inhibition in the olfactory bulb. — *Brain Res.*, 1971, v. 35, p. 137—149.
513. Nicoll R. A. The effects of anaesthetics on synaptic excitation and inhibition in the olfactory bulb. — *J. Physiol.*, 1972, v. 223, p. 803—814.
514. Nicoll R. A., Barker J. L. The pharmacology of recurrent inhibition in the supraoptic neurosecretory system. — *Brain Res.*, 1971, v. 35, p. 501—511.
515. Nishimoto A., Mori A., Takashita H., Namba H. Treatment of epilepsy by intraspinal injection of γ -amino- β -hydroxybutyric acid (GABOB). — *Folia Psychiatr. Neurol. Jap.*, 1964, v. 17, p. 351—357.
516. Nishizawa L., Kodama T. Studies on homopantothenic acid. — *Proc. Jap. Acad.*, 1966, v. 42, p. 841—846.
517. Nishizawa Y., Kodama T., Hayashi M. Atoxopyrimidine group substances. — *J. Vitaminol.*, 1958, v. 4, p. 132—137.
518. Nishizawa Y., Kodama T., Ishida R., Adachi S., Kowa Y. Electrophysiological investigations of homopantothenic acid. — *J. Vitaminol.*, 1968, v. 14, p. 345—353.
519. Nishizawa Y., Kodama T., Miyake M. The toxopyrimidine group substances. — *J. Vitaminol.*, 1958, v. 4, p. 1—13.
520. Nishizawa Y., Kodama T., Tsujino G. Effect of γ -aminobutyric acid derivatives, especially, homopantothenic acid, on excitability of the brain. — *J. Vitaminol.*, 1968, v. 14, p. 331—344.
521. Nistri A., Constanti A., Quilliam J. P. Central inhibition, GABA and tutin. — *Lancet*, 1974, v. 1, p. 996—997.

522. Nozaki J. Studies on the convulsion by desoxypyridoxine. II. The effect of desoxypyridoxine on glutamic decarboxylase in the brain of mice. — *Vitamins*, 1958, v. 14, p. 863—865.
523. Obata K. The inhibitory action of γ -aminobutyric acid, a probable synaptic transmitter. — *Intern. Rev. Neurobiol.* Acad. Press, Inc., New York—London, 1972, v. 15, p. 167—187.
524. Obata K., Ito M., Ochi R., Sato N. Pharmacological properties of the postsynaptic inhibition by Purkinje cell axons and the action of γ -aminobutyric acid on Deiters neurones. — *Exp. Brain Res.*, 1967, v. 4, p. 43—57.
525. Obata K., Otsuka M., Tanaka Y. Determination of gamma-aminobutyric acid in single nerve cells of cat central nervous system. — *J. Neurochem.*, 1970, v. 17, p. 697—698.
526. Obata K., Takeda K. Release of γ -aminobutyric acid into the fourth ventricle induced by stimulation of the cat's cerebellum. — *J. Neurochem.*, 1969, v. 16, p. 1043—1047.
527. Obata K., Takeda K., Shinozaki H. Further study on pharmacological properties of the cerebral-induced inhibition of Deiters neurones. — *Exp. Brain Res.*, 1970, v. 11, p. 327—342.
528. Obata K., Yoshida M. Caudate-evoked inhibition and actions of GABA and other substances on cat pallidal neurons. — *Brain Res.*, 1973, v. 64, p. 455—459.
529. Obrist W. D., Chivian E., Cronquits S., Ingrar G. C. Regional cerebral blood flow in senile and presenile dementia. — *Neurology*, 1970, v. 20, p. 315—322.
530. Ogino K., Dudzuki S., Noda C., Sasaki K., Kondon K., Akagawa K., Yudzawa O. Effectiveness of treatment of cerebral apoplexy after-effects with γ -aminobutyric acid. — *J. Ther. (Jap.)*, 1961, v. 43, p. 1486—1494.
531. Okada Y. Distribution of γ -aminobutyric acid (GABA) in the layers of superior colliculus of the rabbit. — *Brain Res.*, 1974, v. 75, p. 362—365.
532. Okada Y., Hassler R. Uptake and release of γ -aminobutyric acid (GABA) in slices of substantia nigra of rat. — *Brain Res.*, 1973, v. 49, p. 214—217.
533. Okada Y., Nitsch-Hassler C., Kim J. S., Bak I. J., Hassler R. Role of γ -aminobutyric acid (GABA) in the extrapyramidal motor system. I. Regional distribution of GABA in rabbit, rat, guinea pig and baboon CNS. — *Exp. Brain Res.*, 1971, v. 13, p. 514—518.
534. Okazaki Y., Tanaka M. The effects of γ -amino- β -oxybutyric acid on feble-minded children. — «Gamibetal» Coll. Summar. liter. Ono Pharmacol. CoLTD, 1960, Ser. I, p. 20.
535. O'Neal R. M., Chen C. H., Reynolds C. S., Meghal S. K., Koeppe R. E. The «neurotoxicity» of L-2,4-diaminobutyric acid. — *Biochem. J.*, 1968, v. 106, p. 699—706.
536. Oomura Y., Ooyama H., Yamamoto T., Ono T., Kobayashi N. Behavior of hypothalamic unit activity during electrophoretic application of drugs. — *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1969, v. 157, p. 642—665.
537. Osborne R. H., Bradford H. F., Jones D. G. Patterns of amino acid release from nerve-endings isolated from spinal cord and medulla. — *J. Neurochem.*, 1973, v. 21, p. 407—419.
538. Otsuka M. γ -Aminobutyric acid and some other transmitter candidates in the nervous system. — In: *Pharmacology and the future of man*. V. 4, Proc. 5th Intern. Congr. Pharmacol., San Francisco, 1972, Karger, Basel, 1973, p. 186—201.
539. Otsuka M., Iversen L. L., Hall Z. W., Kravitz E. A. Release of gamma-aminobutyric acid from inhibitory nerves of lobster. — *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1966, v. 56, p. 1110—1115.
540. Otsuka M., Miyata Y. Application of enzymatic cycling to the measurement of gamma-aminobutyric acid in single neurons of the mammalian

central nervous system
v. 6, p. 61—74.
Otsuka M., Obata K.
tyric acid in isolat
J. Neurochem., 197
Pelosi E., Szpony
induced by oxotrem
Pal P. R., Christens
of amino acids and
Patel A. J., Johnson
tamate associated w
chem., 1974, v. 23,
Peck E. J., Schaeffer J
and post-synaptic bi
1973, v. 52, p. 394—
Pedersen E., Arlien-Sø
vative in spasticity
34, 647—Ba). — Acta
Pérez de la Mora M.,
of the role of γ -hyd
Inst. Univ. Nal. Autó
54.
Pérez de la Mora M., Ta
2-pyrrolidinone and i
dependent inhibitory m
p. 2635—2639.
Perry T. L., Berry K.,
bution of amino acids i
chem., 1971, v. 18, p.
Perry T. L., Hansen S.
brain. — *J. Neurochem*
Perry T. L., Hansen S.
of γ -aminobutyric acid
p. 337—342.
Philippu A., Matthaei
acid and histamine into
Naunyn-Schmiedeberg's
Phillis J. W., Ochs S. I
during spreading depressi
Piercey M. F., Goldfarb J.
line on the excitation a
macology, 1973, v. 12, p.
Pota J. Nové nitrožilni
gamma-hydroxymasélni
Pong S. F., Graham L. T.
potent than bicuculline.
Popp N., Matthies H. S
on the metabolism of γ -am
1969, v. 16, p. 899—907.
Poter L. L. Picrotoxinin
v. 87, p. 441—464.
Pret W., Baker R., Okada
of the inhibitory vo
1973, v. 18, p. 415—428.
Pret W., Yoshida M. Bloch
in the substantia nigra by pi
23.
Zilman B., Berthod H. Reche
tyrique (GABA). — C. R
1433—1436.

- central nervous system. — *Adv. Biochem. Psychopharmacol.*, 1972, v. 6, p. 61—74.
541. Otsuka M., Obata K., Miyata Y., Tanaka Y. Measurement of γ -aminobutyric acid in isolated nerve cells of cat central nervous system. — *J. Neurochem.*, 1971, v. 18, p. 287—295.
 542. Pálosi E., Szporny L. Effect of gammahydroxybutyric acid on tremor induced by oxotremorin. — *Activ. nerv. super.*, 1972, v. 14, p. 298—299.
 543. Pal P. R., Christensen H. N. Interrelationships in the cellular uptake of amino acids and metals. — *J. Biol. Chem.*, 1959, v. 234, p. 613—617.
 544. Patel A. J., Johnson A. L., Balázs R. Metabolic compartmentation of glutamate associated with the formation of γ -aminobutyrate. — *J. Neurochem.*, 1974, v. 23, p. 1271—1279.
 545. Peck E. J., Schaeffer J. M., Clark J. H. γ -Aminobutyric acid, bicuculline and post-synaptic binding sites. — *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1973, v. 52, p. 394—400.
 546. Pedersen E., Arlien-Soborg P., Grynderup V., Henriksen O. GABA-derivative in spasticity (β -(4-chlorophenyl)- γ -aminobutyric acid, Ciba 34, 647—Ba). — *Acta Neurol. Scand.*, 1970, v. 46, p. 257—266.
 547. Pérez de la Mora M., Tapia R. Neurochemical and physiological aspects of the role of γ -hydroxybutyric acid as a natural soporific. — *Ann. Inst. Univ. Nal. Autôn. Mexico*, 1970, v. 41, Ser. Biol. exp., p. 41—54.
 548. Pérez de la Mora M., Tapia R. Anticonvulsant effect of 5-ethyl, 5-phenyl, 2-pyrrolidinone and its possible relationship to γ -aminobutyric acid-dependent inhibitory mechanisms. — *Biochem. Pharmacol.*, 1973, v. 22, p. 2635—2639.
 549. Perry T. L., Berry K., Hansen S., Diamond S., Mok C. Regional distribution of amino acids in human brain obtained at autopsy. — *J. Neurochem.*, 1971, v. 18, p. 513—519.
 550. Perry T. L., Hansen S., Kloster M. Occurrence of putrescine in human brain. — *J. Neurochem.*, 1972, v. 19, p. 1395—1396.
 551. Perry T. L., Hansen S., Kloster M. Huntington's Chorea. Deficiency of γ -aminobutyric acid in brain. — *New Engl. J. Med.*, 1973, v. 288, p. 337—342.
 552. Philippu A., Matthaei H. Uptake of serotonin, gamma-aminobutyric acid and histamine into synaptic vesicles of the pig caudate nucleus. — *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 1975, v. 287, p. 191—204.
 553. Phillis J. W., Ochs S. Excitation and depression of cortical neurones during spreading depression. — *Exp. Brain Res.*, 1971, v. 12, p. 132—149.
 554. Piercey M. F., Goldfarb J., Ryall R. W. Effects of picrotoxin and bicuculline on the excitation and inhibition of Renshaw cells. — *Neuropharmacology*, 1973, v. 12, p. 975—982.
 555. Pošta J. Nové nitrožilní anestetikum Gamma-OH (Sodna šul kyseliny gamma-hydroxymasélné). — *Rozhl. Chirurg.*, 1964, v. 43, p. 420—423.
 556. Pong S. F., Graham L. T., Jr. N-methyl bicuculline, a convulsant more potent than bicuculline. — *Brain Res.*, 1972, v. 42, p. 486—490.
 557. Popov N., Matthies H. Some effects of monoamine oxidase inhibitors on the metabolism of γ -aminobutyric acid in rat brain. — *J. Neurochem.*, 1969, v. 16, p. 899—907.
 558. Porter L. L. Picrotoxin and related substances. — *Chem. Rev.*, 1967, v. 67, p. 441—464.
 559. Precht W., Baker R., Okada Y. Evidence for GABA as the synaptic transmitter of the inhibitory vestibulo-ocular pathway. — *Exp. Brain Res.*, 1973, v. 18, p. 415—428.
 560. Precht W., Yoshida M. Blockage of caudate-evoked inhibition of neurons in the substantia nigra by picrotoxin. — *Brain Res.*, 1971, v. 32, p. 229—233.
 561. Pullman B., Berthod H. Recherches sur la conformation de l'acide γ -aminobutyrique (GABA). — *C. R. Acad. Sci. (Paris)*, 1974, t. 278, Ser. D, p. 1433—1436.

562. Pullman B., Coubéils J. L., Courrière P. A molecular orbital study of the conformation of barbiturates. — *J. Theor. Biol.*, 1972, v. 35, p. 375—385.
563. Purpura D. P. Pharmacological actions of ω -amino acid drugs on different cortical synaptic organizations. — In: *Inhibition in the nervous system and gamma-aminobutyric acid*. (Ed. E. Roberts). New York—Oxford—London—Paris, Pergamon Press, 1960, p. 495—514.
564. Quastel D. M. J., Hockett J. T., Cooke J. D. Calcium: is it required for transmitter secretion? — *Science*, 1971, v. 172, p. 1034—1036.
565. Radomski M. W., Watson W. J. Effect of lithium on acute oxygen toxicity and associated changes in brain gamma-aminobutyric acid. — *Aer. Med.*, 1973, v. 44, p. 387—392.
566. Redburn D. A., Cotman C. W. Calcium-dependent release of [14 C] GABA from vinblastine and colchicine treated synaptosomes. — *Brain Res.*, 1974, v. 73, p. 550—557.
567. Rees J. R. Lithium and γ -aminobutyrate metabolism. — *Life Sci.*, 1972, v. 11, part 2, p. 925—928.
568. Ring D., Wolman Y., Friedmann N., Miller S. L. Prebiotic synthesis of hydrophobic and protein amino acids. — *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1972, v. 69, p. 765—768.
569. Roberts E. The synapse as a biochemical self-organizing microcybernetic unit. — *Brain Res.*, 1966, v. 2, p. 117—166.
570. Roberts E. A model of the vertebrate nervous system based largely on disinhibition: a key role of the GABA system. — *Вопр. биохимии мозга*, Ереван, 1973, т. 8, с. 177—201.
571. Roberts E., Frankel S. γ -Aminobutyric acid in brain. Its formation from glutamic acid. — *J. Biol. Chem.*, 1950, v. 187, p. 55—63.
572. Roberts E., Hammerschlag R. Amino acid transmitters. — In: *Basic Neurochemistry*. (Eds. R. W. Albert, G. J. Siegel, R. Katzman, B. W. Agranoff). Little, Brown and Co., 1972, p. 131—165.
573. Roberts E., Kuriyama K., Haber B. Biochemistry of synaptic inhibition at the cellular level: the GABA system. — In: *Biochemistry of Simple Neuronal Models*. (Eds. E. Costa, E. Giacobini). Raven Press, Adv. Biochem. Pharmacol., 1970, v. 2, p. 139—161.
574. Roberts P. J. Glutamate, GABA and the direct cortical response in the rat. — *Brain Res.*, 1973, v. 49, p. 451—455.
575. Roberts P. J. Amino acid release from isolated rat dorsal root ganglia. — *Brain Res.*, 1974, v. 74, p. 327—332.
576. Roberts P. J. The release of amino acids with proposed neurotransmitter function from the cuneate and gracile nuclei of the rat in vivo. — *Brain Res.*, 1974, v. 67, p. 419—428.
577. Rodriguez de Lores Arnaiz G., Alberici de Canal M., De Robertis E. 2-Amine 4-pentenoic acid (allylglycine): a proposed tool for study of GABA mediated systems. — *Intern. J. Neurosci.*, 1971, v. 2, p. 137—144.
578. Rodriguez de Lores Arnaiz G., Alberici de Canal M., De Robertis E. Alteration of GABA system and Purkinje cells in rat cerebellum by the convulsant 3-mercaptopropionic acid. — *J. Neurochem.*, 1972, v. 19, p. 1379—1385.
579. Rodriguez de Lores Arnaiz G., Alberici de Canal M., Robiolo B., Mistrorigo de Paceco M. The effect on the convulsant 3-mercaptopropionic acid on enzymes of the γ -aminobutyrate system in the rat cerebral cortex. — *J. Neurochem.*, 1973, v. 21, p. 615—623.
580. Rodriguez de Lores Arnaiz G., De Robertis E. Properties of the isolated nerve endings. — In: *Current topics in membranes and transport*. New York—London, Acad. Press, 1972, v. 3, p. 237—272.
581. Rosengarten H. Etude de quelques valeurs biologiques seriques au cours de l'anesthésie au gamma-OH. — *Agressologie*, 1962, t. 3, p. 849—853.
582. Ross P., Wootton J. D. P. Glycine conjugation and toxicity of phenolic acids. — *Clin. Chim. Acta*, 1964, v. 9, p. 434—440.

583. Roth R. H., Suhr
crease in brain de
Pharmacol., 1970
584. Roukema P. A., Ka
xylamine compou
aminase and gluta
Arch. Intern. Pha
585. Rubin R. P. The
stances and hormo
586. Saito K., Barber R.
Immunohistochemi
cerebellum. (Purki
Nat. Acad. Sci. U
587. Saito K., Wu J. Y.
sons of vertebrate
v. 65, p. 277—285.
588. Salmoiraghi G. C., St
ral nervous system
p. 1—30.
589. Samuel D., Gottesfeld
of the brain. — En
590. Sandrini M. Pharma
vatives. II. Durati
intraperitoneal dos
lactone (AP. 28). —
591. Sandrini M. The ina
(AP 28) to prevent
Ter., 1974, t. 5, p.
592. Sandrini M., Magn
(AP 28) inhibition
Pharmacol. Ter., 197
593. Schafer G. The influe
of GABA-shunt. — 1
352.
594. Schon F., Iversen L. L
cells in rat cerebellar
507.
595. Schon F., Kelly J. S.
the satellite glial cells
p. 289—300.
596. Schon F., Kelly J. S. S
tion with the glial u
v. 86, p. 243—257.
597. Schöten C. Ueber die O
Ces., 1883, Bd 16, S.
598. Schousboe A., Wu J. Y.
of the 4-aminobutyrate-2
Biochemistry, 1973, v.
599. Schrier B. K., Thompson
metabolism in cultured
nervous system. — J.
Schubert D. The uptake
Res., 1975, v. 84, p.
600. Segal M. Responses of
administered putativ
p. 1345—1351.
601. Segal M., Sims K.,
aminobutyrate on
1973, v. 245, p. 88

583. Roth R. H., Suhr Y. Mechanism of the γ -hydroxybutyrate induced increase in brain dopamine and its relationship to «sleep». — *Biochem. Pharmacol.*, 1970, v. 19, p. 3001—3012.
584. Roukema P. A., Kafae W. F., Roozmond R. C. The effects of some hydroxylamine compounds on γ -aminobutyric acid- α -ketoglutaric acid transaminase and glutamic acid decarboxylase activities in rat brain. — *Arch. Intern. Pharmacodyn. Ther.*, 1965, v. 158, p. 429—438.
585. Rubin R. P. The role of calcium in the release of neurotransmitter substances and hormones. — *Pharmacol. Rev.*, 1970, v. 22, p. 389—428.
586. Saito K., Barber R., Wu J. Y., Matsuda T., Roberts E., Vaughn J. E. Immunohistochemical localization of glutamate decarboxylase in rat cerebellum. (Purkinje cells) γ -aminobutyric acid (Synapse). — *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1974, v. 71, p. 269—273.
587. Saito K., Wu J. Y., Matsuda T., Roberts E. Immunochemical comparisons of vertebrate glutamic acid decarboxylase. — *Brain Res.*, 1974, v. 65, p. 277—285.
588. Salmoiraghi G. C., Stefanis C. N. A critique of iontophoretic studies of central nervous system neurons. — *Intern. Rev. Neurobiol.*, 1967, v. 10, p. 1—30.
589. Samuel D., Gottesfeld Z. Lithium, maniac-depression and the chemistry of the brain. — *Endeavour*, 1973, v. 32, p. 122—128.
590. Sandrini M. Pharmacological studies on α -amino- γ -butyrolactone—derivatives. II. Duration of protection from electroshock after a single intraperitoneal dose in mice of α -n-butoxycarbonyl-amino- γ -butyrolactone (AP 28). — *Riv. Farmacol. Ter.*, 1974, v. 5, p. 81—85.
591. Sandrini M. The inability of α -n-butoxy-carbonyl- γ -aminobutyrolactone (AP 28) to prevent pentetrazole seizures in mice. — *Riv. Farmacol. Ter.*, 1974, t. 5, p. 327—330.
592. Sandrini M., Magnavacca L. α -Butoxycarbonyl-amino- γ -butyrolactone (AP 28) inhibition of oxotremorine-induced tremor, in mice. — *Riv. Farmacol. Ter.*, 1974, v. 5, p. 153—162.
593. Schafer G. The influence of long lasting lack of sleep on the mechanism of GABA-shunt. — *Proc. 21st Intern. Astronaut. Congr.*, 1971, p. 349—352.
594. Schon F., Iversen L. L. Selective accumulation of [3 H] GABA by stellate cells in rat cerebellar cortex in vivo. — *Brain Res.*, 1972, v. 44, p. 503—507.
595. Schon F., Kelly J. S. The characterization of [3 H] GABA uptake into the satellite glial cells of rat sensory ganglia. — *Brain Res.*, 1974, v. 66, p. 289—300.
596. Schon F., Kelly J. S. Selective uptake of [3 H] β -alanine by glia: association with the glial uptake system for GABA. — *Brain Res.*, 1975, v. 86, p. 243—257.
597. Schöten C. Ueber die Oxydation des Piperidins. — *Ber. Deutsch. Chem. Ges.*, 1883, Bd 16, S. 643—649.
598. Schousboe A., Wu J. Y., Roberts E. Purification and characterization of the 4-aminobutyrate-2-ketoglutarate transaminase from mouse brain. — *Biochemistry*, 1973, v. 12, p. 2868—2873.
599. Schrier B. K., Thompson E. J. Glutamate and gamma-aminobutyrate metabolism in cultured glial cells. — *Fed. Proc.*, 1972, v. 31, 490 Abs.
600. Schrier B. K., Thompson E. J. On the role of glial cells in the mammalian nervous system. — *J. Biol. Chem.*, 1974, v. 249, p. 1769—1780.
601. Schubert D. The uptake of GABA by clonal nerve and glia. — *Brain Res.*, 1975, v. 84, p. 87—98.
602. Segal M. Responses of septal nuclei neurons to microiontophoretically administered putative neurotransmitters. — *Life Sci.*, 1974, v. 14, p. 1345—1351.
603. Segal M., Sims K., Maggiora L., Smissman E. Analogues of gamma-aminobutyrate on rat hippocampal neurones. — *Nature New Biol.*, 1973, v. 245, p. 88—89.

604. Segal M., Sims K., Smissman E. Characterization of an inhibitory receptor in rat hippocampus: a microiontophoretic study using conformationally restricted amino acids analogues. — *Br. J. Pharmacol.*, 1975, v. 54, p. 181—188.
605. Sellström Å., Hamberger A. Neuronal and glial systems for γ -aminobutyric acid transport. — *J. Neurochem.*, 1975, v. 24, p. 847—852.
606. Sershen H., Lajtha A. The distribution of amino acids, Na^+ and K^+ from surface to centre in incubated slices of mouse brain. — *J. Neurochem.*, 1974, v. 22, p. 977—985.
607. Seta K., Sershen H., Lajtha A. Cerebral amino acid uptake in vitro in newborn mice. — *Brain Res.*, 1972, v. 47, p. 415—425.
608. Shank R. P., Aprison M. H. The metabolism in vivo of glycine and serine in eight areas of the rat central nervous system. — *J. Neurochem.*, 1970, v. 17, p. 1461—1475.
609. Shank R. P., Baxter C. F. Metabolism of glucose, amino acids and some related metabolites in the brain of toads (*Bufo boreas*) adapted to fresh water of hyperosmotic environments. — *J. Neurochem.*, 1973, v. 21, p. 301—313.
610. Shaw R. K., Heine J. D. Ninhydrin positive substances present in different areas of normal rat brain. — *J. Neurochem.*, 1965, v. 12, p. 151—155.
611. Shiba T., Kubota I., Kaneko T. Structure and synthesis of putreanine. A new amino acid isolated from mammalian brain. — *Tetrahedron*, 1970, v. 26, p. 4307—4311.
612. Shibata N., Shimizu S., Kubo M., Takahashi H., Yamaguchi Y., Matsuzawa, Tsutomi, Ezoe, Tsukada Y. Clinical aspects on the use of gamma-aminobutyric acid. — In: *Inhibition in the nervous system and gamma-aminobutyric acid*. (Ed. E. Roberts). New York—Oxford—London—Paris, Pergamon Press, 1960, p. 579—581.
613. Shimada M., Kihara T., Kurimoto K., Maruyama Y., Tjichi H. Topographic separation of lyophilized mouse brain and gas-liquid chromatographic analysis of free amino acids in brain divisions. — *Acta Anat. Nippon.*, 1972, v. 47, p. 138—153.
614. Shiraishi T., Ochara T. The physiological significance of gamma-aminobutyric acid (GABA) in brain. I. The pharmacological similarity of alpha-chloro-gamma-aminobutyric acid (alpha-Cl-GABA) to gamma-aminobutyric acid (GABA). — *J. Physiol. Soc. Jap.*, 1968, v. 30, p. 109—114.
615. Shiraishi T., Ochara T. The physiological significance of gamma-aminobutyric acid (GABA) in brain. II. Distribution of alpha-chloro-GABA- C^{14} in rat. — *J. Physiol. Soc. Jap.*, 1968, v. 30, p. 114—119.
616. Shiraishi T., Watanabe K. The physiological significance of gamma-aminobutyric acid (GABA) in brain. III. Pharmacological characterization of alpha-chloro-gamma-aminobutyric acid (alpha-Cl-GABA). — *J. Physiol. Soc. Jap.*, 1968, v. 30, p. 399—410.
617. Shui P. C., Elliott K. A. C. Binding and uptake of amino acids by brain tissue. — *Can. J. Biochem.*, 1973, v. 51, p. 121—128.
618. Sillito A. M. The effectiveness of bicuculline as an antagonist of GABA and visually evoked inhibition in the cat's striate cortex. — *J. Physiol.*, 1975, v. 250, p. 287—304.
619. Sillito A. M. The contribution of inhibitory mechanisms to the receptive field properties of neurones in the striate cortex of the cat. — *J. Physiol.*, 1975, v. 250, p. 305—329.
620. Simler S., Ciesielski M. M., Randrianarisoa H., Mandel P. Effect of sodium n-dipropylacetate on audiogenic seizures and brain aminobutyric acid level. — *Biochem. Pharmacol.*, 1973, v. 22, p. 1701—1708.
621. Simon J. R., Martin D. L. The effects of L-2,4-diaminobutyric acid on the uptake of gamma-aminobutyric acid by a synaptosomal fraction from rat brain. — *Arch. Biochem. Biophys.*, 1973, v. 157, p. 348—355.

622. Simon J. R., Martin D. L. The effects of L-2,4-diaminobutyric acid on the change of GABA uptake by synaptosomal fraction from rat brain. — *Arch. Biochem. Biophys.*, 1973, v. 157, p. 348—355.
623. Sklenovsky A. Amine uptake and its role in the regulation of excitation and inhibition. — *J. Neurochem.*, 1972, v. 64, p. 2—11.
624. Smythies J. R. Regulation of GABA uptake by nerve ending. — *J. Neurochem.*, 1973, v. 21, p. 9—22.
625. Snodgrass S. R. Studies on the uptake of GABA by nerve ending. — *J. Neurochem.*, 1973, v. 21, p. 3—11.
626. Snodgrass S. R., Iversen P. D. GABA uptake by nerve ending. — *J. Neurochem.*, 1973, v. 21, p. 771—782.
627. Snodgrass S. R., Iversen P. D. GABA uptake by nerve ending. — *J. Neurochem.*, 1973, v. 21, p. 439.
628. Snodgrass S. R., Iversen P. D. GABA uptake by nerve ending. — *J. Neurochem.*, 1973, v. 21, p. 439.
629. Snyder S. N., Kuhar M. J. GABA uptake by nerve ending. — *J. Neurochem.*, 1973, v. 21, p. 127—158.
630. Snyder S. H., Logothetis D. E. GABA uptake by nerve ending. — *J. Neurochem.*, 1973, v. 21, p. 127—158.
631. Sotelo C. Radioautographic study of GABA uptake by nerve ending. — *J. Neurochem.*, 1973, v. 21, p. 127—158.
632. Sotelo C., Privat A. GABA uptake by nerve ending. — *J. Neurochem.*, 1973, v. 21, p. 127—158.
633. Srinivasan V., Neale J. A. GABA uptake by nerve ending. — *J. Neurochem.*, 1973, v. 21, p. 127—158.
634. Stanek J., Manske R. L. GABA uptake by nerve ending. — *J. Neurochem.*, 1973, v. 21, p. 127—158.
635. Steiner F. A., Pieri L. GABA uptake by nerve ending. — *J. Neurochem.*, 1973, v. 21, p. 127—158.
636. Steward E. G., Player A. GABA uptake by nerve ending. — *J. Neurochem.*, 1973, v. 21, p. 127—158.
637. Steward E. G., Player A. GABA uptake by nerve ending. — *J. Neurochem.*, 1973, v. 21, p. 127—158.
638. Steward E. G., Player A. GABA uptake by nerve ending. — *J. Neurochem.*, 1973, v. 21, p. 127—158.
639. Steward E. G., Player A. GABA uptake by nerve ending. — *J. Neurochem.*, 1973, v. 21, p. 127—158.
640. Steward E. G., Player A. GABA uptake by nerve ending. — *J. Neurochem.*, 1973, v. 21, p. 127—158.
641. Steward E. G., Player A. GABA uptake by nerve ending. — *J. Neurochem.*, 1973, v. 21, p. 127—158.
642. Steward E. G., Player A. GABA uptake by nerve ending. — *J. Neurochem.*, 1973, v. 21, p. 127—158.
643. Steward E. G., Player A. GABA uptake by nerve ending. — *J. Neurochem.*, 1973, v. 21, p. 127—158.
644. Steward E. G., Player A. GABA uptake by nerve ending. — *J. Neurochem.*, 1973, v. 21, p. 127—158.
645. Steward E. G., Player A. GABA uptake by nerve ending. — *J. Neurochem.*, 1973, v. 21, p. 127—158.
646. Steward E. G., Player A. GABA uptake by nerve ending. — *J. Neurochem.*, 1973, v. 21, p. 127—158.
647. Steward E. G., Player A. GABA uptake by nerve ending. — *J. Neurochem.*, 1973, v. 21, p. 127—158.
648. Steward E. G., Player A. GABA uptake by nerve ending. — *J. Neurochem.*, 1973, v. 21, p. 127—158.
649. Steward E. G., Player A. GABA uptake by nerve ending. — *J. Neurochem.*, 1973, v. 21, p. 127—158.
650. Steward E. G., Player A. GABA uptake by nerve ending. — *J. Neurochem.*, 1973, v. 21, p. 127—158.
651. Steward E. G., Player A. GABA uptake by nerve ending. — *J. Neurochem.*, 1973, v. 21, p. 127—158.
652. Steward E. G., Player A. GABA uptake by nerve ending. — *J. Neurochem.*, 1973, v. 21, p. 127—158.
653. Steward E. G., Player A. GABA uptake by nerve ending. — *J. Neurochem.*, 1973, v. 21, p. 127—158.
654. Steward E. G., Player A. GABA uptake by nerve ending. — *J. Neurochem.*, 1973, v. 21, p. 127—158.
655. Steward E. G., Player A. GABA uptake by nerve ending. — *J. Neurochem.*, 1973, v. 21, p. 127—158.
656. Steward E. G., Player A. GABA uptake by nerve ending. — *J. Neurochem.*, 1973, v. 21, p. 127—158.
657. Steward E. G., Player A. GABA uptake by nerve ending. — *J. Neurochem.*, 1973, v. 21, p. 127—158.
658. Steward E. G., Player A. GABA uptake by nerve ending. — *J. Neurochem.*, 1973, v. 21, p. 127—158.
659. Steward E. G., Player A. GABA uptake by nerve ending. — *J. Neurochem.*, 1973, v. 21, p. 127—158.
660. Steward E. G., Player A. GABA uptake by nerve ending. — *J. Neurochem.*, 1973, v. 21, p. 127—158.
661. Steward E. G., Player A. GABA uptake by nerve ending. — *J. Neurochem.*, 1973, v. 21, p. 127—158.
662. Steward E. G., Player A. GABA uptake by nerve ending. — *J. Neurochem.*, 1973, v. 21, p. 127—158.
663. Steward E. G., Player A. GABA uptake by nerve ending. — *J. Neurochem.*, 1973, v. 21, p. 127—158.
664. Steward E. G., Player A. GABA uptake by nerve ending. — *J. Neurochem.*, 1973, v. 21, p. 127—158.
665. Steward E. G., Player A. GABA uptake by nerve ending. — *J. Neurochem.*, 1973, v. 21, p. 127—158.
666. Steward E. G., Player A. GABA uptake by nerve ending. — *J. Neurochem.*, 1973, v. 21, p. 127—158.
667. Steward E. G., Player A. GABA uptake by nerve ending. — *J. Neurochem.*, 1973, v. 21, p. 127—158.
668. Steward E. G., Player A. GABA uptake by nerve ending. — *J. Neurochem.*, 1973, v. 21, p. 127—158.
669. Steward E. G., Player A. GABA uptake by nerve ending. — *J. Neurochem.*, 1973, v. 21, p. 127—158.
670. Steward E. G., Player A. GABA uptake by nerve ending. — *J. Neurochem.*, 1973, v. 21, p. 127—158.
671. Steward E. G., Player A. GABA uptake by nerve ending. — *J. Neurochem.*, 1973, v. 21, p. 127—158.
672. Steward E. G., Player A. GABA uptake by nerve ending. — *J. Neurochem.*, 1973, v. 21, p. 127—158.
673. Steward E. G., Player A. GABA uptake by nerve ending. — *J. Neurochem.*, 1973, v. 21, p. 127—158.
674. Steward E. G., Player A. GABA uptake by nerve ending. — *J. Neurochem.*, 1973, v. 21, p. 127—158.
675. Steward E. G., Player A. GABA uptake by nerve ending. — *J. Neurochem.*, 1973, v. 21, p. 127—158.
676. Steward E. G., Player A. GABA uptake by nerve ending. — *J. Neurochem.*, 1973, v. 21, p. 127—158.
677. Steward E. G., Player A. GABA uptake by nerve ending. — *J. Neurochem.*, 1973, v. 21, p. 127—158.
678. Steward E. G., Player A. GABA uptake by nerve ending. — *J. Neurochem.*, 1973, v. 21, p. 127—158.
679. Steward E. G., Player A. GABA uptake by nerve ending. — *J. Neurochem.*, 1973, v. 21, p. 127—158.
680. Steward E. G., Player A. GABA uptake by nerve ending. — *J. Neurochem.*, 1973, v. 21, p. 127—158.
681. Steward E. G., Player A. GABA uptake by nerve ending. — *J. Neurochem.*, 1973, v. 21, p. 127—158.
682. Steward E. G., Player A. GABA uptake by nerve ending. — *J. Neurochem.*, 1973, v. 21, p. 127—158.
683. Steward E. G., Player A. GABA uptake by nerve ending. — *J. Neurochem.*, 1973, v. 21, p. 127—158.
684. Steward E. G., Player A. GABA uptake by nerve ending. — *J. Neurochem.*, 1973, v. 21, p. 127—158.
685. Steward E. G., Player A. GABA uptake by nerve ending. — *J. Neurochem.*, 1973, v. 21, p. 127—158.
686. Steward E. G., Player A. GABA uptake by nerve ending. — *J. Neurochem.*, 1973, v. 21, p. 127—158.
687. Steward E. G., Player A. GABA uptake by nerve ending. — *J. Neurochem.*, 1973, v. 21, p. 127—158.
688. Steward E. G., Player A. GABA uptake by nerve ending. — *J. Neurochem.*, 1973, v. 21, p. 127—158.
689. Steward E. G., Player A. GABA uptake by nerve ending. — *J. Neurochem.*, 1973, v. 21, p. 127—158.
690. Steward E. G., Player A. GABA uptake by nerve ending. — *J. Neurochem.*, 1973, v. 21, p. 127—158.
691. Steward E. G., Player A. GABA uptake by nerve ending. — *J. Neurochem.*, 1973, v. 21, p. 127—158.
692. Steward E. G., Player A. GABA uptake by nerve ending. — *J. Neurochem.*, 1973, v. 21, p. 127—158.
693. Steward E. G., Player A. GABA uptake by nerve ending. — *J. Neurochem.*, 1973, v. 21, p. 127—158.
694. Steward E. G., Player A. GABA uptake by nerve ending. — *J. Neurochem.*, 1973, v. 21, p. 127—158.
695. Steward E. G., Player A. GABA uptake by nerve ending. — *J. Neurochem.*, 1973, v. 21, p. 127—158.
696. Steward E. G., Player A. GABA uptake by nerve ending. — *J. Neurochem.*, 1973, v. 21, p. 127—158.
697. Steward E. G., Player A. GABA uptake by nerve ending. — *J. Neurochem.*, 1973, v. 21, p. 127—158.
698. Steward E. G., Player A. GABA uptake by nerve ending. — *J. Neurochem.*, 1973, v. 21, p. 127—158.
699. Steward E. G., Player A. GABA uptake by nerve ending. — *J. Neurochem.*, 1973, v. 21, p. 127—158.
700. Steward E. G., Player A. GABA uptake by nerve ending. — *J. Neurochem.*, 1973, v. 21, p. 127—158.

622. Simon J. R., Martin D. L., Kroll M. Sodium-dependent efflux and exchange of GABA in synaptosomes. — *J. Neurochem.*, 1974, v. 23, p. 981—991.
623. Sklenovsky A. Amino acids released from the cerebral cortex in relation to excitation and inhibition. — *Acta Univ. Palack. Olomuc. Fac. Med.*, 1972, v. 64, p. 255—268.
624. Smythies J. R. Relationships between the chemical structure and biological activity of convulsants. — *Ann. Rev. Pharmacol.*, 1974, v. 14, p. 9—22.
625. Snodgrass S. R. Studies on GABA and protein synthesis. — *Brain Res.*, 1973, v. 59, p. 339—348.
626. Snodgrass S. R., Hedley-Whyte E. T., Lorenzo A.-V. GABA transport by nerve ending fractions of cat brain. — *J. Neurochem.*, 1973, v. 20, p. 771—782.
627. Snodgrass S. R., Iversen L. L. Effects of amino-oxyacetic acid on [^3H] GABA uptake by rat brain slices. — *J. Neurochem.*, 1973, v. 20, p. 431—439.
628. Snodgrass S. R., Iversen L. L. Amino acid uptake into human brain tumors. — *Brain Res.*, 1974, v. 76, p. 95—107.
629. Snyder S. N., Kuhar M. J., Green A. I., Coyle J. T., Shaskan E. G. Uptake and subcellular localization of neurotransmitters in the brain. — *Intern. Rev. Neurobiol.*, New York—London, Acad. Press Inc., 1970, v. 13, p. 127—158.
630. Snyder S. H., Logan W. S., Bennett J. P., Arregui A. Amino acids as central nervous transmitters: biochemical studies. — In: *Chemical approaches to Brain Function*. Acad. Press, Neurosci. Res., 1973, v. 5, p. 131—157.
631. Sotelo C. Radioautography as a tool for the study of putative neurotransmitters in the nervous system. — *J. Neural. Transm., Suppl.*, 1975, v. 12, p. 75—95.
632. Sotelo C., Privat A., Drian M.-J. Localization of [^3H] GABA in tissue culture of rat cerebellum using electron microscopy radioautography. — *Brain Res.*, 1972, v. 45, p. 302—308.
633. Srinivasan V., Neal M. J., Mitchell J. F. The effect of electrical stimulation and high potassium concentrations on the efflux of [^3H]- γ -aminobutyric acid from brain slices. — *J. Neurochem.*, 1969, v. 16, p. 1235—1244.
634. Stanek J., Manske R. H. F. Phthalide isoquinoline alkaloids. — In: *The Alkaloids, Chemistry and Physiology*. (Eds. Manske R. H. F. and Holmes H. L.). New York, Acad. Press, 1954, v. 4, p. 167—198.
635. Steiner F. A., Pieri L. Comparative microelectrophoretic studies of invertebrate and vertebrate neurons. — In: *Mechanisms of Synaptic Transmission*. (Eds. K. Akert and P. G. Waser). — *Progr. Brain Res.*, 1969, v. 31, p. 191—199.
636. Steward E. G., Player R. B., Quilliam J. P., Brown D. A., Pringle M. J. Molecular conformation of GABA. — *Nature New Biol.*, 1971, v. 233, p. 87—88.
637. Steward E. G., Player R. B., Warner D. The crystal and molecular structure of γ -aminobutyric acid determined at low temperature. — *Acta Cryst.*, 1973, Bd 29, S. 2038—2040.
638. Steward E. G., Player R. B., Warner D. The crystal structure of γ -aminobutyric acid hydrochloride: a refinement. — *Acta Cryst.*, 1973, Bd 29, S. 2825—2826.
639. Steward E. G., Player R. B., Warner D. Configuration and conformation of bicuculline, GABA antagonist. — *Nature New Biol.*, 1973, v. 245, p. 86—88.
640. Stock G., Magnusson T., Andén N.-E. Increase in brain dopamine after axotomy or treatment with gammahydroxybutyric acid due to elimination of the nerve impulse flow. — *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 1973, Bd 278, S. 347—361.

641. Storm-Mathisen J. Glutamate decarboxylase in the rat hippocampal region after lesions of the afferent fibre systems. Evidence that the enzyme is localized in intrinsic neurones. — *Brain Res.*, 1972, v. 40, p. 215—235.
642. Storm-Mathisen J. GABA as a transmitter in the central nervous system of vertebrates. — *J. Neural. Transm.*, 1974, v. 35, Suppl. 11, p. 227—253.
643. Storm-Mathisen J. Choline acetyltransferase and acetylcholinesterase in fascia dentata following lesion of the entorhinal afferents. — *Brain Res.*, 1974, v. 80, p. 181—197.
644. Storm-Mathisen J. High affinity uptake of GABA in presynaptic GABA-ergic nerve endings in rat brain. — *Brain Res.*, 1975, v. 84, p. 409—427.
645. Storm-Mathisen J. Accumulation of glutamic acid decarboxylase in the proximal parts of presumed GABA-ergic neurones after axotomy. — *Brain Res.*, 1975, v. 87, p. 107—109.
646. Storm-Mathisen J., Fonnum F. Quantitative histochemistry of glutamate decarboxylase in the rat hippocampal region. — *J. Neurochem.*, 1971, v. 18, p. 1105—1111.
647. Storm-Mathisen J., Fonnum F. Localization of transmitter candidates in the hippocampal region. — *Progr. Brain Res.*, 1972, v. 36, p. 41—57.
648. Strasberg P., Elliott K. A. C. Further studies on the binding of γ -aminobutyric acid by brain. — *Can. J. Biochem.*, 1967, v. 45, p. 1795—1807.
649. Straschill M., Perwein J. Effect of iontophoretically applied biogenic amines and of cholinomimetic substances upon the activity of neurons in the superior colliculus and mesencephalic reticular formation of the cat. — *Pflügers Arch.*, 1971, Bd 324, S. 43—55.
650. Straughan D. W., Neal M. J., Simmonds M. A., Collins G. G. S., Hill R. G. Evaluation of bicuculline as a GABA antagonist. — *Nature*, 1971, v. 233, p. 352—354.
651. Sutton I., Simmonds M. A. Effects of acute and chronic ethanol on the γ -aminobutyric acid system in rat brain. — *Biochem. Pharmacol.*, 1973, v. 22, p. 1685—1692.
652. Sutton I., Simmonds M. A. The selective blockade by diaminobutyric acid of neuronal uptake of [3 H] GABA in rat brain in vivo. — *J. Neurochem.*, 1974, v. 23, p. 273—274.
653. Svenneby G., Roberts E. Bicuculline and N-methylbicuculline-competitive inhibitors of brain acetylcholinesterase. — *J. Neurochem.*, 1973, v. 21, p. 1025—1026.
654. Svennerholm L. Ganglioside metabolism. — *Comp. Biochem.*, 1970, v. 18, p. 201—227.
655. Sypniewska M. Pharmacological properties of the ethyl esters of γ -aminobutyric acid (EEGABA). — *Diss. Pharm. Pharmacol.*, 1966, v. 18, p. 229—244.
656. Sytinsky I. A., Guzikov B. M., Gomanko M. V., Eremin V. P., Kononova N. N. The gamma-aminobutyric acid (GABA) system in brain during acute and chronic ethanol intoxication. — *J. Neurochem.*, 1975, v. 25, p. 43—48.
657. Sytinsky I. A., Tchaika T. V., Michailova G. N. Gamma-aminobutyrate-alpha-oxoglutarate transaminase (GABA-T) activity of human brain tumours of a various degree of anaplasia. — *Neuropatol. Pol.* 1972, v. 10, p. 175—181.
658. Sytinsky I. A., Thinh N. T. The distribution of γ -aminobutyric acid in the monkey brain during picrotoxin-induced seizures. — *J. Neurochem.*, 1964, v. 11, p. 551—556.
659. Sze P. Y., Kuriyama K., Roberts E. Thiosemicarbazide and γ -aminobutyric acid metabolism. — *Brain Res.*, 1971, v. 25, p. 387—396.
660. Sze P. Y., Lovell R. A. A reexamination of the effect of thiosemicarbazide on brain GABA and glutamic decarboxylase in vivo. — *Life Sci.*, 1970, v. 9, part 1, p. 889—899.

661. Takahashi H., ... on normotens... 1961, v. 11,
662. Takenaka A., ... of Copper (II) butyrate, [Cu(NH₂CH₂C... S. 503—514.
663. Takeuchi A., ... GABA on the 1638.
664. Takeuchi A., ... synaptic mem... siol., 1967, v.
665. Takeuchi A., ... nal of the cra... and the action... p. 433—449.
666. Tapia R., Sand... ric acid in the... Res., 1974, v. 6
667. Tappaz M., Pac... sur la libératio... de cortex céréb... 452.
668. Tappaz M., Pac... sur la capture d... macol., (Paris),
669. Tartara A., Arri... mentale nel tra... Minerva med.,
670. Tebecis A. K. Effi... late neurones of
671. Tebecis A. K. Anta... in microelectrop... nucleus. — *Natur*
672. Tebecis A. K., Di... lary reticular form... ter. — *Brain Res*
673. Tebecis A. K., Höstli... dullary reticular n... v. 27, p. 548.
674. Tebecis A. K., Ishika... in the medullary re... S. 273—278.
675. Tibbles J. A. R., McG... vulsant. — *Can. Med*
676. Tomita K. Crystal da... acid, 3-aminopropano... Lett., 1971, v. 27, p.
677. Tomita K., Harada... of ω -amino acids. The crystal and... Chem. Soc. Jap
678. Tower D. B. Ne... Springfield, Ill
679. Trigg D. J. F. mitter action... p. 267—331.

661. Takahashi H., Sumi M., Koshino F. Effect of γ -aminobutyric acid (GABA) on normotensive or hypertensive rats and men. — Jap. J. Physiol., 1961, v. 11, p. 89—95.
662. Takenaka A., Oshima E., Yamada S., Watanabe T. Crystal structures of Copper (II). Complexes with ω -amino acids. I. Copper (II) Di- γ -aminobutyrate, $[\text{Cu}(\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO})_2]_n$, and its dihydrate, $[\text{Cu}(\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}]_n$. — Acta Cryst., 1973, Bd 29, S. 503—514.
663. Takeuchi A., Takeuchi N. Electrophysiological studies of the action of GABA on the synaptic membrane. — Fed. Proc., 1967, v. 26, p. 1633—1638.
664. Takeuchi A., Takeuchi N. Anion permeability of the inhibitory post-synaptic membrane of the crayfish neuromuscular junction. — J. Physiol., 1967, v. 191, p. 575—590.
665. Takeuchi A., Takeuchi N. On the permeability of the presynaptic terminal of the crayfish neuromuscular junction during synaptic inhibition and the action of γ -aminobutyric acid. — J. Physiol., 1966, v. 183, p. 433—449.
666. Tapia R., Sandoval M.-E. Possible participation of gamma-aminobutyric acid in the regulation of protein synthesis in brain in vivo. — Brain Res., 1974, v. 69, p. 255—263.
667. Tappaz M., Pacheco H. Effets de convulsivants et d'anticonvulsivants sur la libération spontanée et provoquée du GABA [^{14}C] par les coupes de cortex cérébral de rats. — J. Pharmacol. (Paris), 1973, t. 4, p. 433—452.
668. Tappaz M., Pacheco H. Effets de convulsivants et d'anticonvulsivants sur la capture de GABA- C^{14} par les coupes de cerveau de rat. — J. Pharmacol., (Paris), 1973, t. 4, p. 295—306.
669. Tartara A., Arrigo A., Scamoni C., Presazzi A. Contributo clinico-sperimentale nel trattamento di forme spiletliche con GABOB-diazepan. — Minerva med., 1973, v. 64, p. 1943—1948.
670. Tebecis A. K. Effects of monoamines and amino acids on medial geniculate neurones of the cat. — Neuropharmacology, 1970, v. 9, p. 381—390.
671. Tebecis A. K. Antagonism of 5-hydroxytryptamine by methiothepin shown in microelectrophoretic studies of neurones in the lateral geniculate nucleus. — Nature New Biol., 1972, v. 238, p. 63—64.
672. Tebecis A. K., Di Maria A. Strychninesensitive inhibition in the medullary reticular formation: evidence for glycine as an inhibitory transmitter. — Brain Res., 1972, v. 40, p. 373—383.
673. Tebecis A. K., Hösli L., Haas H. L. Bicuculline and the depression of medullary reticular neurones by GABA and glycine. — Experientia, 1971, v. 27, p. 548.
674. Tebecis A. K., Ishikawa I. Glycine and GABA as inhibitory transmitters in the medullary reticular formation. — Pflügers Arch., 1973, Bd 338, S. 273—278.
675. Tibbles J. A. R., McGreal D. A. Trial of amino-oxyacetic acid, an anticonvulsant. — Can. Med. Assoc. J., 1963, v. 88, p. 881—886.
676. Tomita K. Crystal data and some structural features of γ -aminobutyric acid, 3-aminopropane sulfonic acid and their derivatives. — Tetrahedron Lett., 1971, v. 27, p. 2587—2588.
677. Tomita K., Harada M., Fujiwara T. Crystal and molecular structure of ω -amino acids, ω -aminosulfonic acids and their derivatives. VI. The crystal and molecular structure of DL- γ -amino- β -hydroxybutyric acid (GABOB), a nervous inhibitory chemical transmitter. — Bull. Chem. Soc. Jap., 1973, v. 46, p. 2854—2858.
678. Tower D. B. Neurochemistry of epilepsy. Charles C. Thomas Publisher Springfield, Illinois, USA, 1960. 335 p.
679. Triggle D. J. Effect of calcium on excitable membranes and neurotransmitter action. — Progr. in Surface and Membrane Sci., 1972, v. 5, p. 267—331.

680. *Tsutsumi M.* The action of DL-penicillamine on the brain vitamin B₆-enzyme system. — *J. Jap. Biochem. Soc.*, 1958, v. 30, p. 618—624.
681. *Tursky T.* Regulatory properties of brain glutamate decarboxylase. — *Abstr. 3d. Intern. Meet. Intern. Soc. Neurochem. Akad. Kiado, Budapest*, 1971, p. 363.
682. *Uchida T., O'Brien R. D.* The effects of hydrazines on rat brain 5-hydroxytryptamine, norepinephrine and gamma-aminobutyric acid. — *Biochem. Pharmacol.*, 1964, v. 13, p. 725—730.
683. *Unkeless J. C., Goldman P.* Fluorinated γ -aminobutyric acid. Enzymatic synthesis and biological activity of a potentially useful analogue. — *Molec. Pharmacol.*, 1970, v. 6, p. 46—53.
684. *Van Duijn H., Schwatzkroin P. A., Prince D. A.* Action of penicillin on inhibitory processes in the cat's cortex. — *Brain Res.*, 1973, v. 53, p. 470—476.
685. *Van Gelder N. M.* Hydrazinopropionic acid: a new inhibitor of aminobutyrate transaminase and glutamate decarboxylase. — *J. Neurochem.*, 1968, v. 15, p. 747—757.
686. *Van Gelder N. M.* The action in vivo of a structural analogue of GABA: hydrazinopropionic acid. — *J. Neurochem.*, 1969, v. 16, p. 1355—1360.
687. *Van Gelder N. M.* Molecular arrangement for physiological action of glutamic acid and γ -aminobutyric acid. — *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 1971, v. 49, p. 513—519.
688. *Van Gelder N. M., Sherwin A. L., Rasmussen T.* Amino acid content of epileptogenic human brain: focal versus surrounding regions. — *Brain Res.*, 1972, v. 40, p. 385—393.
689. *Van Regemorter N., Mardens Y., Lowenthal A., Van Sande M., Lavinha F.* Distribution de deux peptides de l'acide γ -aminobutyrique dans le liquide céphalo-rachidien et le cerveau humains. — *Clin. Chim. Acta*, 1972, v. 38, p. 59—65.
690. *Varon S., McIlwain H.* Content and compartments in isolated cerebral tissues. — *J. Neurochem.*, 1961, v. 8, p. 262—275.
691. *Varon S., Weinstein H., Baxter C. F., Roberts E.* Uptake and metabolism of exogenous γ -aminobutyric acid by subcellular particles in a sodium-containing medium. — *Biochem. Pharmacol.*, 1965, v. 14, p. 1755—1764.
692. *Véghelyi P., Vizi S., Kocsis M.* 4-Oxyvajsav antikonvulziv alkalmazása. — *Gyermek-gyógyászat.*, 1965, v. 16, p. 302—303.
693. *Vogel H. W., Heginbotham S. D., Boehme D. H.* Glutamic acid decarboxylase, glutamine synthetase and glutamic acid dehydrogenase in various areas of human brain. — *Brain Res.*, 1975, v. 88, p. 131—135.
694. *Wada T., Goto A., Fukushima Y., Tateyama K.* GABOB (γ -amino- β -hydroxybutyric acid) treatment in epilepsy. — *Folia Psychiatr. Neurol. Jap.*, 1961, v. 15, p. 327—335.
695. *Waksman A., Bloch M.* Identification of multiple forms of aminobutyrate transaminase in mouse and rat brain: subcellular localization. — *J. Neurochem.*, 1968, v. 15, p. 99—105.
696. *Walker R. J., Azanza M. J., Kerkut G. A., Woodruff H. N.* The action of γ -aminobutyric acid (GABA) and related compounds on two identifiable neurones in the brain of the snail *Helix aspersa*. — *Comp. Biochem. Physiol.*, 1975, v. 50C, p. 147—154.
697. *Wallach D. P.* Studies on the GABA pathway. I. The inhibition of γ -aminobutyric acid- α -ketoglutaric acid transaminase in vitro and in vivo by U 7524 (Amino-oxyacetic acid). — *Biochem. Pharmacol.*, 1961, v. 5, p. 323—331.
698. *Wallingford E., Ostdahl R., Zarzecki P., Kaufman P., Somjen G.* Optical and pharmacological stimulation of visual cortical neurones. — *Nature New Biol.*, 1973, v. 242, p. 210—212.
699. *Walters J. R., Roth R. H.* Effect of gamma-hydroxybutyrate on dopamine and dopamine metabolites in the rat striatum. — *Biochem. Pharmacol.*, 1972, v. 21, p. 2111—2121.

700. Wang Dou-Mei, Deinke R. L., Wilson R. H. Comparison of the effect of length of exposure to high pressure helium-oxygen on brain gamma-aminobutyric acid levels in male and female mice. — *Aer. Med.*, 1970, v. 41, p. 526—529.
701. Watanabe T. Effect of picrotoxin in two-tone inhibition of auditory neurons in the cochlear nucleus. — *Brain Res.*, 1971, v. 28, p. 586—590.
702. Watkins J. C. Pharmacological receptors and general permeability phenomena of cell membranes. — *J. Theor. Biol.*, 1965, v. 9, p. 37—50.
703. Watkins J. C. Metabolic regulation in the release and action of excitatory and inhibitory amino acids in the central nervous system. — *Biochem. Soc. Symp.*, 1972, v. 36, p. 33—47.
704. Weinstein H., Varon S., Muhleman D. R., Roberts E. A carriermediated transfer model for the accumulation of ^{14}C γ -aminobutyric acid by subcellular brain particles. — *Biochem. Pharmacol.*, 1965, v. 14, p. 273—288.
705. Weinstein H., Varon S., Roberts E. Effects of imipramine on the Na^+ -dependent exchange and retention of γ -aminobutyric acid by mouse brain subcellular particles. — *Biochem. Pharmacol.*, 1971, v. 20, p. 103—117.
706. Welch A. D., Henderson V. E. A comparative study of hydrastine, bicuculline and adlumine. — *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1934, v. 51, p. 482—491.
707. Werman R. An electrophysiological approach to drug-receptor mechanisms. — *Comp. Biochem. Physiol.*, 1969, v. 30, p. 997—1017.
708. Werman R. The number of receptors for calcium ions at the nerve terminals of one endplate. — *Comp. Gen. Pharmacol.*, 1971, v. 2, p. 129—137.
709. Werman R. Electrophysiological aspects of the pharmacology of CNS inhibition. — *Proc. Intern. Un. Physiol. Sci.*, 1971, v. 8, p. 188—189.
710. Werman R. CNS cellular level: membranes. — *Ann. Rev. Physiol.*, 1972, v. 34, p. 337—374.
711. Werman R. Amino acids as central neurotransmitters. — In: *Neurotransmitters*. — ARNMD, 1972, v. 50, p. 147—180.
- Werman R., Brookes N. Interaction of γ -aminobutyric acid with the postsynaptic inhibitory receptor of insect muscle. — *Fed. Proc.*, 1969, v. 28, p. 831.
713. Werman R., Brookes N., Blank M. The stoichiometry of transmitter-receptor interactions. — *Experientia*, 1971, v. 27, p. 14.
714. Wey L. Y. Electric dipole theory of chemical synaptic transmission. — *Biophys. J.*, 1968, v. 8, p. 396—414.
715. Whittaker V. P. The subcellular distribution of amino acids in brain and its relation to a possible transmitter function for these compounds. — *Proc. 4th Intern. Meet. Neurobiol. Stockholm, 1966: Structure and functions of inhibitory neuronal mechanisms*. Oxford—New York, Pergamon Press, 1968, p. 487—504.
716. Wilkin G., Wilson J. E., Balazs R., Schon F., Kelly J. S. How selective is high affinity uptake of GABA into inhibitory nerve terminals? — *Nature*, 1974, v. 252, p. 397—399.
717. Wolfe L. S. Cell membrane constituents concerned with transport mechanisms. *Can. J. Biochem.*, 1964, v. 42, p. 971—988.
718. Wollemann M. Biochemistry of brain tumors. — In: *Handbook of Neurochemistry*. (Ed. A. Lajtha). New York, 1972, v. 7, p. 503—542.
719. Wolley D. W., Gommi B. W. Serotonin-receptors. VII. Activities of various pure gangliosides as the receptors. — *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1965, v. 53, p. 959—963.
720. Wolman Y., Haverland W. J., Miller S. L. Nonprotein amino acids from spark discharges and their comparison with the Murchison meteorite amino acids. — *Proc. Nat. Acad. Sci., USA*, 1972, v. 69, p. 809—811.

721. Wong E., Schousboe A., Saito K., Wu J. Y., Roberts E. Immunochemical studies of brain glutamate decarboxylase and GABA-transaminase of six inbred strains of mice. — *Brain Res.*, 1974, v. 68, p. 133—142.
722. Wood J. D. A possible role of gamma-aminobutyric acid in the homeostatic control of brain metabolism under conditions of hypoxia. — *Exp. Brain Res.*, 1967, v. 4, p. 81—84.
723. Wood J. D. The role of γ -aminobutyric acid in the mechanism of seizures. — *Progr. Neurobiol.*, 1975, v. 5, part 1, p. 77—95.
724. Wood J. D., Radomski M. W., Watson W. J. A study of possible biochemical mechanisms involved in hyperbaric oxygen-induced changes in cerebral γ -aminobutyric acid levels and accompanying seizures. — *Can. J. Biochem.*, 1971, v. 49, p. 543—547.
725. Woodbury D. M., Karler R. The role of carbon dioxide in the nervous system. — *Anesthesiology*, 1960, v. 21, p. 686—703.
726. Wu J. Y., Roberts E. Properties of brain L-glutamate decarboxylase: inhibition studies. — *J. Neurochem.*, 1974, v. 23, p. 759—767.
727. Wyllie A. M., Beveridge M. E., Smith I. Intraocular pressure during 4-hydroxybutyrate narcosis. — *Brit. J. Ophthalmol.*, 1972, v. 56, p. 436—438.
728. Young J. A. C., Brown D. A., Kelly J. S., Schow F. Autoradiographic localization of sites of [^3H]- γ -aminobutyric acid accumulation in peripheral autonomic ganglia. — *Brain Res.*, 1973, v. 63, p. 479—486.
729. Zukin S. R., Young A. B., Snyder S. H. Gamma-aminobutyric acid binding to receptor sites in the rat central nervous system. — *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1974, v. 71, p. 4802—4807.

АОУК	— ам
4-АТК	— 4-
АТП	— ат
АТФ	— ад
БКК	— би
БОГАМК	— β -с
ГАМК	— γ -а
ГАМК-Т	— ам
ГБЛ	— γ -б
ГДК	— гл
ГОМК	— γ -с
ГПК	— гол
2,4-ДАМК	— L-
ПЛФ	— пи
ТП	— тор
ЦЭ-ГАМК	— цет
ЭДТА	— эти
ЯПА	— янт
ГЭБ	— гем
СМЖ	— спж
ЦНС	— цент
ВПСП	— воз
ТПСП	— тор
ЭКоГ	— эле
ЭЭГ	— эле
в/а	— в/а
в/бр	— в/б
в/в	— в/в
в/д	— в/д
	— интр

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АОУК	— аминоксиуксусная кислота
4-АТК	— 4-аминотетрловая кислота
АТП	— атоксопиримидин (структурный аналог ТП)
АТФ	— аденозинтрифосфорная кислота
БКК	— бикукуллин
БОГАМК	— β -окси- γ -аминомасляная кислота
ГАМК	— γ -аминомасляная кислота
ГАМК-Т	— аминобутират-аминотрансфераза (КФ 2.6.1.19)
ГБЛ	— γ -бутиролактон
ГДК	— глутаматдекарбоксилаза (КФ 4.1.1.15)
ГОМК	— γ -оксимасляная кислота, γ -оксибутират натрия
ГПК	— гомопантотеновая кислота
2,4-ДАМК	— L-2,4-диаминомасляная кислота
ПЛФ	— пиридоксальфосфат
ТП	— токсопиримидин (2-метил-4-амино-5-оксиметилпиримидин)
ЦЭ-ГАМК	— цетиловый эфир ГАМК
ЭДТА	— этилендиаминтетрауксусная кислота
ЯПА	— янтарный полуальдегид
ГЭБ	— гемато-энцефалический барьер
СМЖ	— спинномозговая жидкость
ЦНС	— центральная нервная система
ВПСП	— возбуждающий постсинаптический потенциал
ТПСП	— тормозящий постсинаптический потенциал
ЭКoГ	— электрокортикограмма
ЭЭГ	— электроэнцефалограмма
в/а	— внутриартериально
в/бp	— внутрибрюшинно
в/в	— внутривенно
и/ц	— интрацеребрально

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	Стр. 3
Глава первая	
Локализация ГАМК в нервных окончаниях тормозных отделов ЦНС	7
Кора больших полушарий	10
Мозжечок	11
Лимбическая система	12
Экстрапирамидная система и срединные структуры	14
Система ГАМК в отделах головного мозга человека	16
Глава вторая	
Идентичность действия ГАМК тормозному синаптическому влиянию	19
Кора больших полушарий	19
Обонятельная луковица	20
Таламус	20
Клиновидное ядро	21
Лимбическая система	21
Базальные ганглии	22
Мозжечок	22
Ретикулярная формация	23
Спинной мозг	24
Глава третья	
Антагонизм с веществами, обладающими специфическим постсинаптическим действием	25
Пикротоксин	25
Бикукуллин	27
Производные бикукуллина	32
Пенициллин	34
Глава четвертая	
Инактивация тормозного действия ГАМК	35
ГАМК-Т — фермент деградации ГАМК	36
Поглощение ГАМК нервными образованиями ЦНС	37
Ионы натрия — посредники процесса поглощения ГАМК	38
Поглощение ГАМК нервными клетками развивающегося мозга	39
Региональные различия в поглощении ГАМК	40
Поглощение ГАМК в культурах нервной ткани	42
Влияние фармакологических веществ, нарушающих транспорт ионов натрия, на поглощение ГАМК	43
Влияние аналогов ГАМК на процесс ее поглощения	44
Влияние ингибиторов активности ферментов обмена ГАМК на процесс ее поглощения	45

Глава пятая
Преходящее влияние ГАМК на
свойства ГАМК-рецепторов
Влияние фармакологических
ГАМК на синаптическое
освобождение ГАМК в
окончаниях — синаптический
Роль ионов кальция в

Глава шестая
Механизм синаптического торможения
Конфигурация и конформация
Конформация бикукуллина
ГАМК-рецептор
Участие ГАМК в пре-

Глава седьмая
Фармакологическое действие
аналогов
Действие на активность
Действие на активность
Структурные аналоги ГАМК

Глава восьмая
Клиническое применение ГАМК
ГАМК (ампиналон, гамма-амино-
БОГАМК (гаммобетал)
ГОМК (γ-оксипропионат натр.)
3-фенил-ГАМК (фенибут)
β-н-хлор-фенил-ГАМК (ли-
Гомопантотеновая кислота
Заключение
Литература
Список сокращений

Глава пятая

Приход нервного импульса и выделение адекватного количества ГАМК	48
Освобождение ГАМК in vivo в мозге	48
Освобождение ГАМК in vitro в срезах нервных структур	51
Влияние фармакологических препаратов на освобождение ГАМК из срезов нервной ткани	52
Освобождение ГАМК в препаратах изолированных нервных окончаний — синапсосомах	54
Роль ионов кальция в процессе освобождения ГАМК	55

Глава шестая

Механизм синаптического торможения ГАМК	58
Конфигурация и конформация ГАМК	59
Конформация бикакуллина (БКК)	62
ГАМК-рецептор	64
Участие ГАМК в пре- и постсинаптическом торможении	66

Глава седьмая

Фармакологическое действие и химическая структура ГАМК и ее аналогов	76
Действие на активность ГДК	76
Действие на активность ГАМК-Т	79
Структурные аналоги ГАМК	80

Глава восьмая

Клиническое применение ГАМК и ее производных	86
ГАМК (аминалон, гаммалон)	86
БОГАМК (гамибетал)	89
ГОМК (γ-оксибутират натрия)	89
β-фенил-ГАМК (фенибут)	90
β-п-хлор-фенил-ГАМК (лиоресаль, баклофен)	91
Гомопантотеновая кислота (пантогам)	92
Гомопантотеновая кислота (пантогам)	93
Заключение	100
Литература	100
Список сокращений	136

ИГОРЬ АЛЕКСАНДРОВИЧ СЫТИНСКИЙ

ГАММА-АМИНОМАСЛЯНАЯ КИСЛОТА —
МЕДИАТОР ТОРМОЖЕНИЯ

Утверждено к печати

*Институтом эволюционной физиологии и биохимии
им. И. М. Сеченова Академии наук СССР*

Редактор издательства Н. В. Натарева

Художник Я. В. Таубвурцель

Технический редактор Н. И. Сытник

Корректоры Л. М. Агаджанова и О. И. Буркова

Сдано в набор 18/II 1977 г. Подписано к печати 3/VIII 1977 г.

Формат 60×90¹/₁₆. Бумага № 2. Печ. л. 8³/₄ = 8³/₄ усл. печ. л.

Уч.-изд. л. 10.51. Изд. № 6552. Тип. зак. № 138. М-13234.

Тираж 1700. Цена 1 руб.

Ленинградское отделение издательства «Наука»
199164, Ленинград, В-164, Менделеевская линия, д. 1

1-я тип. издательства «Наука»
199034, Ленинград, В-34, 9 линия, д. 12

д

ва

1917 г.

печ. л.

3234.

као

д. 1

1 руб.



ИЗДАТЕЛЬСТВО «НАУКА»
ЛЕНИНГРАДСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ